

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - [Vedi Indice].

TOPAMAX

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA - [Vedi Indice].

- TOPAMAX 25 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene: Principio attivo: topiramato 25 mg.
TOPAMAX 50 mg compresse rivestite con film: /p> Ogni compressa contiene: Principio attivo: topiramato 50 mg.
TOPAMAX 100 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene: Principio attivo: topiramato 100 mg.
TOPAMAX 200 mg compresse rivestite con film<: /p> Ogni compressa contiene: Principio attivo: topiramato 200 mg.
TOPAMAX 15 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene: Principio attivo: topiramato 15 mg.
TOPAMAX 25 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene: Principio attivo: topiramato 25 mg.
Per gli eccipienti, vedere 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA - [Vedi Indice].

Compresse rivestite con film; capsule rigide.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE - [Vedi Indice].

04.1 Indicazioni terapeutiche - [Vedi Indice].

Epilessia: TOPAMAX è indicato in monoterapia per i pazienti con diagnosi recente di epilessia o per il passaggio alla monoterapia di pazienti epilettici. TOPAMAX è indicato come terapia aggiuntiva per adulti e bambini nelle epilessie parziali semplici o complesse, nella sindrome di Lennox-Gastaut e nelle epilessie generalizzate con crisi tonico-cloniche. Emicrania: TOPAMAX è indicato per la profilassi dell'emicrania nei pazienti adulti che non abbiano risposto o siano intolleranti alle altre terapie standard. L'utilità di TOPAMAX nel trattamento della fase acuta dell'emicrania non è stata studiata. Questa indicazione è limitata alle compresse rivestite da 25 mg e 50 mg.

04.2 Posologia e modo di somministrazione - [Vedi Indice].

Generale: Per ottenere un controllo ottimale delle epilessie nei pazienti adulti e pediatrici, si raccomanda un raggiungimento graduale della dose efficace iniziando la terapia con la somministrazione di dosaggi ridotti. TOPAMAX è disponibile in compresse ed in capsule contenenti microgranuli. Le compresse non devono essere spezzate. Le capsule sono particolarmente indicate nel trattamento dei pazienti con difficoltà di deglutizione delle compresse (anziani e bambini). Le capsule possono essere deglutite intere oppure possono essere aperte per disperderne il contenuto in un piccolo quantitativo (un cucchiaino) di cibo semisolido. La miscela di cibo e farmaco deve essere inghiottita immediatamente senza masticare. Non può essere conservata per essere riutilizzata. I tempi di somministrazione di TOPAMAX non sono influenzati dai pasti. Non è necessario monitorare i livelli plasmatici del topiramato per ottimizzare la terapia con TOPAMAX. In rare occasioni, l'associazione di TOPAMAX alla 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 TOPAMAX come terapia aggiuntiva possono richiedere un aggiustamento della posologia di TOPAMAX. Epilessia: Terapia aggiuntiva Adulti: La dose iniziale corrisponde a 25.50 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. La dose terapeutica va raggiunta progressivamente aumentando di 25.50 mg la dose giornaliera ad intervalli settimanali o bisettimanali. La dose ottimale giornaliera sarà scelta sulla base della risposta clinica di ciascun paziente. Alcuni pazienti possono ottenere la massima efficacia con una sola somministrazione giornaliera. In base ai risultati clinici come terapia aggiuntiva, il dosaggio di 200 mg è da considerarsi la dose minima efficace. La dose giornaliera usuale varia da 200 mg a 400 mg, divisa in 2 somministrazioni. Alcuni pazienti hanno ricevuto dosaggi giornalieri fino a 1600 mg. L'emodialisi rimuove TOPAMAX dal plasma: nei pazienti dializzati è necessaria quindi una dose supplementare di TOPAMAX (pari a circa 0,5 volte la dose giornaliera) nei giorni di dialisi. La dose supplementare dovrebbe essere somministrata in frazioni separate, all'inizio ed al termine della dialisi. L'entità della dose supplementare deve essere valutata tenendo anche presenti le caratteristiche delle

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

attrezzature utilizzate per la dialisi. Le posologie sopra riportate sono raccomandate per tutti gli individui adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali (vedere 4.4.). Bambini di età superiore ai 2 anni: La dose giornaliera totale come terapia aggiuntiva varia da 5 a 9 mg/Kg, divisa in 2 somministrazioni. La dose iniziale corrisponde a 25 mg (o inferiore, sulla base di 1.3 mg/kg/die) da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose terapeutica va raggiunta progressivamente aumentando di 1.3 mg/kg la dose giornaliera ad intervalli settimanali o bisettimanali. La dose ottimale giornaliera sarà scelta sulla base della risposta clinica di ciascun paziente.

Sono state valutate dosi fino a 30 mg/kg/die, le quali si sono dimostrate ben tollerate. Epilessia: monoterapia: Generale: Nei casi in cui si decida di sospendere un altro farmaco antiepilettico usato in associazione con topiramato per ricorrere alla monoterapia con TOPAMAX, bisogna considerare gli effetti che questa sospensione può avere sul controllo delle crisi. La sospensione del farmaco associato a TOPAMAX dovrebbe essere graduale, con una diminuzione progressiva della dose, pari ad 1/3 ogni 2 settimane, a meno che ragioni di sicurezza ne richiedano una brusca interruzione. La sospensione di farmaci con un effetto di induzione enzimatica provocherà un aumento dei livelli di topiramato. Potrebbe rendersi necessaria una riduzione della dose di TOPAMAX. Adulti: La dose iniziale corrisponde a 25 mg, da somministrare alla sera, per una settimana. La dose terapeutica va raggiunta progressivamente aumentando di 25.50 mg la dose giornaliera totale (divisa in 2 somministrazioni), ad intervalli settimanali o bisettimanali. Per pazienti che non tollerino questo regime, si può procedere ad un aumento delle dosi più graduale, con incrementi ridotti o più distanziati nel tempo. La dose ottimale giornaliera ed il tempo necessario per raggiungerla dovrebbero essere determinati sulla base della risposta clinica di ciascun paziente. La dose terapeutica inizialmente raccomandata per la monoterapia negli adulti è di 100 mg/die; la dose giornaliera massima raccomandata è di 500 mg. Alcuni pazienti con forme refrattarie di epilessia hanno tollerato la monoterapia con topiramato a dosaggi giornalieri di 1000 mg. Le posologie sopra riportate sono raccomandate per tutti gli individui adulti, anziani compresi, purché non presentino malattie renali. Bambini: La dose iniziale nei bambini al di sopra dei 2 anni corrisponde a 0,5 -1 mg/kg da somministrare alla sera, per la prima settimana. La dose terapeutica va raggiunta progressivamente aumentando di 0,5.1 mg/kg la dose giornaliera totale (divisa in 2 somministrazioni) ad intervalli settimanali o bisettimanali. Per bambini che non tollerino questo regime, si può procedere ad un aumento delle dosi più graduale, con incrementi ridotti o più distanziati nel tempo. La dose ottimale giornaliera ed il tempo necessario per raggiungerla dovrebbero essere determinati sulla base della risposta clinica di ciascun paziente. La dose terapeutica inizialmente raccomandata per la monoterapia nei bambini al di sopra dei 2 anni varia da 3 a 6 mg/kg al giorno. Bambini con diagnosi recente di epilessia parziale hanno ricevuto dosi fino a 500 mg al giorno. Emicrania: La dose iniziale corrisponde a 25 mg da somministrare alla sera per una settimana. La dose deve essere aumentata con incrementi di 25 mg/die, ad intervalli settimanali. Per pazienti che non tollerano questo schema di titolazione si può ricorrere ad incrementi di dose più distanziati nel tempo. La dose di topiramato raccomandata come trattamento profilattico dell'emicrania è pari a 100 mg/die, da dividere in due somministrazioni. Alcuni pazienti potranno trarre beneficio da una dose giornaliera di 50 mg. La dose ottimale giornaliera ed il tempo necessario per raggiungerla devono essere determinati sulla base della risposta clinica di ciascun paziente.

04.3 Controindicazioni - [Vedi Indice].

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere 4.6).

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso - [Vedi Indice].

I farmaci antiepilettici, TOPAMAX compreso, non devono essere sospesi bruscamente, ma gradualmente: ciò per ridurre al minimo il rischio di un aumento di frequenza delle crisi epilettiche. In alcuni studi clinici negli adulti, i dosaggi sono stati diminuiti di 100 mg/die ad intervalli settimanali. In alcuni pazienti la sospensione è stata accelerata senza complicazioni. La principale via di eliminazione del topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è la via renale. Essa è condizionata dalla funzionalità renale ma non dall'età del paziente. Pazienti con alterazioni della funzionalità renale, da moderate a gravi, possono impiegare da 10 a 15 giorni per raggiungere lo steady-state della concentrazione plasmatica (nei pazienti con funzionalità renale normale occorrono 4.8 giorni). Per ciascun paziente lo schema posologico ottimale deve essere fissato sulla base della risposta clinica (controllo delle crisi, non comparsa di effetti indesiderati) tenendo presente che i soggetti con disfunzioni renali possono richiedere tempi più lunghi per raggiungere, per ogni dose, lo steady-state. Durante il trattamento con topiramato è

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

importante mantenere un'idratazione adeguata, per ridurre il rischio di nefrolitiasi (vedere "sezione relativa"). Una corretta idratazione prima e durante l'esercizio di attività fisica o l'esposizione a temperature elevate può ridurre il rischio di eventi avversi legati al calore (vedere 4.8). Le compresse contengono lattosio, quindi non sono adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. Disturbi dell'umore/Depressione: Durante il trattamento con topiramato è stato osservato un aumento dell'incidenza di disturbi dell'umore e depressione. Tentativi di suicidio: Nella fase in doppio cieco degli studi clinici condotti con topiramato nelle indicazioni approvate ed in quelle in via di sviluppo, si sono verificati tentativi di suicidio con una frequenza dello 0,3% (13 eventi su 3999 pazienti/anno trattati) con topiramato rispetto allo 0% (0 eventi su 1430 pazienti/anno) con placebo. In uno studio clinico nel disturbo bipolare è stato riportato un caso di suicidio con topiramato. Nefrolitiasi: Alcuni pazienti, specialmente quelli con predisposizione alla nefrolitiasi, possono essere esposti ad un più alto rischio di formazione di calcoli renali e di manifestazioni e sintomi associati quali coliche renali, dolori renali o dolore iliaco. I fattori di rischio per la nefrolitiasi comprendono calcoli renali pregressi o una familiarità alla nefrolitiasi ed alla ipercalciuria. Nessuno di questi fattori permette però di predire in modo attendibile la possibilità di formazione di calcoli durante la terapia con topiramato. Anche i pazienti che assumono altri farmaci che predispongono alla nefrolitiasi possono trovarsi esposti ad un più alto rischio di calcoli. Ridotta funzionalità epatica: Nei pazienti con insufficienza epatica, TOPAMAX deve essere somministrato con cautela, dato che l'eliminazione del topiramato può risultare diminuita. Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso: In pazienti trattati con TOPAMAX è stata riportata una sindrome rappresentata da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza improvvisa di diminuzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare. Le manifestazioni oftalmiche possono includere miopia, riduzione di profondità della camera anteriore dell'occhio, iperemia oculare (arrossamento) ed aumento della pressione intraoculare. Potrebbe verificarsi la presenza di midriasi. Questa sindrome potrebbe essere associata a versamento supraciliare 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 TOPAMAX. Contrariamente al glaucoma ad angolo chiuso primario, che si verifica raramente al di sotto dei 40 anni, il glaucoma ad angolo chiuso secondario associato all'uso di topiramato è stato riportato sia negli adulti che nei bambini.

Il trattamento consiste nel sospendere TOPAMAX il più rapidamente possibile, secondo il giudizio del medico curante, e nell'adottare misure adeguate per ridurre la pressione intraoculare. In genere, con queste misure la pressione intraoculare si riduce. In tutti i casi di diminuzione dell'acuità visiva e/o dolore oculare, si raccomanda di consultare immediatamente un oculista. Acidosi metabolica: Il trattamento con topiramato è associato ad acidosi metabolica ipercloremica, con gap anionico normale (cioè, diminuzione del livello sierico del bicarbonato al di sotto dell'intervallo di riferimento in assenza di alcalosi respiratoria). Questa diminuzione del bicarbonato sierico è dovuta all'effetto inibitorio di topiramato sull'anidraasi carbonica renale. In genere, la diminuzione del bicarbonato avviene nelle prime fasi del trattamento, sebbene possa verificarsi anche successivamente. Tale diminuzione è generalmente di grado lieve o moderato (mediamente di 4 mmoli/L a dosi 3 100 mg/die negli adulti e all'incirca 6 mg/kg/die nei bambini). Raramente, la concentrazione sierica del bicarbonato nei pazienti è scesa al di sotto di 10 mmoli/L. Alcune condizioni o terapie che predispongono all'acidosi (quali malattie renali, disturbi respiratori gravi, status epilepticus, diarrea, interventi chirurgici, dieta chetogena o alcuni farmaci) possono sommarsi all'effetto di riduzione del bicarbonato di topiramato. L'acidosi metabolica cronica nei pazienti pediatrici può rallentare la crescita.

L'effetto di topiramato sulla crescita e le possibili conseguenze sull'apparato osseo non sono stati valutati in maniera sistematica in adulti e bambini. In funzione delle condizioni di base del paziente, si raccomanda un'appropriata valutazione che includa il livello di bicarbonato plasmatico. Se il paziente sviluppa un'acidosi metabolica persistente, bisogna considerare l'opportunità di ridurre la dose o interrompere il trattamento con topiramato (l'eventuale interruzione deve avvenire in maniera graduale). Integrazione nutrizionale: Per i pazienti che presentino perdita di peso durante il trattamento può risultare necessario ricorrere ad una adeguata integrazione della dieta.

04.5 Interazioni - [Vedi Indice].

Effetto di TOPAMAX su altri farmaci antiepilettici: L'associazione di TOPAMAX con altri antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, primidone) non ha alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state di questi, con l'eccezione di alcuni pazienti nei quali l'aggiunta di TOPAMAX alla fenitoina può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della fenitoina. Questo è probabilmente

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

da attribuirsi alla inibizione di una isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C meph). Di conseguenza, se un paziente in trattamento con fenitoina mostra segni clinici o sintomi di tossicità è necessario monitorare i livelli di fenitoina. Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti epilettici ha mostrato che topiramato, a dosi comprese tra 100 e 400 mg/die, aggiunto a lamotrigina non ha avuto effetti sulla concentrazione plasmatica allo steady-state di quest'ultima. Inoltre, non si è osservato alcun cambiamento della concentrazione plasmatica allo steady-state di topiramato durante o dopo la sospensione del trattamento con lamotrigina (alla dose media di 327 mg/die). Effetto di altri farmaci antiepilettici su TOPAMAX: La fenitoina e la carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato.

L'aggiunta o l'eliminazione della fenitoina o della carbamazepina alla terapia con TOPAMAX possono rendere necessario un aggiustamento della posologia di quest'ultimo. Questo deve essere fatto sulla base delle risposte cliniche. L'aggiunta o l'eliminazione dell'acido valproico non produce variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di topiramato e non richiede quindi adeguamenti posologici di TOPAMAX. Interazioni con altri farmaci: Digossina: in uno studio a dose unica, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) della digossina si è ridotta del 12% per somministrazione contemporanea di TOPAMAX.

La rilevanza clinica di questa osservazione non è stata stabilita. Quando TOPAMAX viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con digossina è opportuno seguire con molta attenzione il monitoraggio routinario della digossina sierica. Contraccettivi orali: in uno studio di interazione farmacocinetica, condotto in volontarie sane che assumevano un contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 mcg, TOPAMAX, somministrato a dosi comprese tra 50 e 200 mg/die in assenza di altri farmaci, non era associato ad alcun cambiamento statisticamente significativo della concentrazione plasmatica media (AUC) dei due componenti del contraccettivo.

In un altro studio di terapia aggiuntiva ad acido valproico, la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo diminuiva in misura statisticamente significativa (18%, 21% e 30%) con dosi di topiramato, rispettivamente, di 200, 400 e 800 mg/die. In entrambi gli studi, TOPAMAX (a dosi comprese tra 50 e 800 mg/die) non influenzava in modo significativo la concentrazione plasmatica di noretisterone. Nonostante ci fosse una diminuzione dose-dipendente nella concentrazione di etinilestradiolo a dosi comprese tra 200 ed 800 mg/die, non si è osservato alcun significativo cambiamento dose-dipendente nella concentrazione di etinilestradiolo a dosi comprese tra 50 e 200 mg/die.

Il significato clinico dei cambiamenti osservati non è noto. In pazienti che assumono contraccettivi orali durante il trattamento con TOPAMAX deve essere considerata la possibilità di riduzione dell'efficacia contraccettiva e di aumento dello spotting.

Le pazienti che assumono contraccettivi a base di estrogeni devono essere invitate a comunicare al medico qualsiasi cambiamento delle loro modalità di sanguinamento. L'efficacia contraccettiva può risultare diminuita anche in assenza di spotting. Idroclorotiazide: 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 12 h), quando somministrati singolarmente o associati.

I risultati indicano che la C_{max} di topiramato è aumentata del 27% e l'AUC del 29% in caso di aggiunta di idroclorotiazide a topiramato.

Il significato clinico di questa interazione non è noto. L'aggiunta di idroclorotiazide a topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo.

La farmacocinetica allo steady-state di idroclorotiazide non è stata significativamente influenzata dalla concomitante somministrazione di topiramato. I risultati di laboratorio hanno mostrato che la somministrazione di topiramato o idroclorotiazide riduceva i livelli sierici di potassio; tale riduzione era maggiore quando i due farmaci venivano somministrati in associazione. Metformina: è stato condotto in volontari sani uno studio sulla interazione con metformina, allo scopo di valutare le farmacocinetiche allo steady-state di metformina e topiramato nel plasma in casi di somministrazione di sola metformina o di somministrazione simultanea di metformina e topiramato.

I risultati di questo studio indicavano che la C_{max} media della metformina e la AUC_{0-12h} media aumentavano rispettivamente del 18% e del 25%, mentre la CL/F media diminuiva del 20% in caso di cosomministrazione di metformina e topiramato. Il topiramato non ha effetto sul t_{max} della metformina. Il significato clinico dell'effetto di topiramato sulle farmacocinetiche della metformina non è stato chiarito. La clearance plasmatica del topiramato assunto per via orale sembra essere ridotta quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione nella clearance. Il significato clinico dell'effetto della metformina sulle farmacocinetiche di topiramato non è stato chiarito. L'aggiunta o l'eliminazione di TOPAMAX in pazienti in terapia con metformina comportano la necessità di tenere il paziente sotto stretta osservazione, per controllare adeguatamente lo 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 o associati. In assenza di alterazioni della C_{max,ss}, è stata osservata una riduzione

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

del 15% nell'AUC_{t,ss} di pioglitazone, statisticamente non significativa. Inoltre, è stata notata una riduzione del 13% della C_{max,ss} e del 16% dell'AUC_{t,ss} per l'idrossi- metabolita attivo, mentre per il chetometabolita attivo la riduzione è stata del 60% in entrambi i parametri. Il significato clinico di questi risultati non è noto. In caso di somministrazione concomitante di topiramato e pioglitazone il paziente deve essere seguito attentamente, per un controllo adeguato della malattia diabetica. Studi aggiuntivi di interazione farmacocinetica: Sono stati condotti studi clinici per verificare le possibili interazioni tra topiramato ed altri farmaci. La tabella sottostante riassume i cambiamenti di C_{max} ed AUC conseguenti a tali interazioni. Nella prima colonna vengono elencati i farmaci concomitanti; nella seconda colonna viene descritta la variazione della loro concentrazione dopo l'aggiunta di topiramato. La terza colonna, infine, descrive l'effetto sulle concentrazioni di topiramato in caso di co-somministrazione degli altri farmaci.

Farmaco concomitante	Variazione della concentrazione del farmaco concomitante rispetto al suo uso in monoterapia	Variazione della concentrazione di topiramato rispetto al suo uso in monoterapia
Amitriptilina	NEAumento del 20% di C _{max} ed AUC del metabolita nortriptilina	NS
Diidroergotamina (orale e sottocutanea)	NE	NE
Aloperidolo	NEAumento del 31% di AUC del metabolita ridotto	NS
Propranololo	NEAumento del 17% di C _{max} del 4-OH propranololo (topiramato 50 mg ogni 12h)	Aumento del 16% di C _{max} e del 17% di AUC (propranololo 80 mg ogni 12h)
Sumatriptan (orale e sottocutaneo)	NE	NS
Pizotifene	NE	NE

NE= Nessun Effetto, ovvero variazione dei parametri C_{max} ed AUC < 15% NS= Non Studiato Altri farmaci: TOPAMAX, quando usato insieme ad altri farmaci che predispongono alla nefrolitiasi, può aumentare il rischio di calcoli renali. Durante la terapia con TOPAMAX farmaci di questo tipo devono essere evitati poiché essi possono determinare una situazione fisiologica che aumenta il rischio di formazione di calcoli renali. Test di laboratorio: Dati da studi clinici indicano che topiramato è stato associato ad una diminuzione media di 4 mmol/L della concentrazione sierica di bicarbonato (vedere sezione 4-4).

04.6 Gravidanza e allattamento - [Vedi Indice].

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza. Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbero avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino. Non ci sono studi sull'uso di TOPAMAX in gravidanza. Comunque TOPAMAX dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il possibile beneficio supera il potenziale rischio per il feto (v. anche sezione 5.3). Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di ipospadia nei bambini di sesso maschile esposti durante la gravidanza a topiramato, anche in associazione con altri farmaci antiepilettici; tuttavia, non è stata definita una correlazione causale diretta con topiramato. Il topiramato è escreto nel latte di femmine di ratto in allattamento. L'escrezione del topiramato nel latte umano non è stata valutata in studi controllati.

Osservazioni limitate nelle pazienti suggeriscono un'estesa escrezione di topiramato nel latte. E', pertanto,

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

necessario decidere se interrompere l'allattamento o sospendere la somministrazione del farmaco, tenendo in debita considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine - [Vedi Indice].

TOPAMAX, come tutti i farmaci antiepilettici, agisce sul sistema nervoso centrale e può provocare sonnolenza, vertigini o altri sintomi analoghi. Questi effetti, anche se lievi o moderati, possono essere pericolosi per i pazienti che guidano veicoli o usano macchinari, soprattutto sino a che non sia stata stabilita la risposta individuale al farmaco.

04.8 Effetti indesiderati - [Vedi Indice].

Gli eventi avversi segnalati sono stati classificati secondo la terminologia standard WHO-ART. Dal momento che TOPAMAX è stato molto spesso somministrato in associazione con altri farmaci antiepilettici, non è possibile stabilire quali farmaci siano responsabili di eventuali effetti avversi. Epilessia: terapia aggiuntiva Adulti: Sulla base di studi clinici condotti in doppio cieco, in alcuni dei quali l'adeguamento posologico è stato fatto in tempi brevi, è possibile affermare che le reazioni avverse più frequenti ($\geq 5\%$ e con una incidenza superiore nel gruppo di pazienti adulti trattato con topiramato rispetto al gruppo trattato con placebo) sono: sonnolenza, vertigini, nervosismo, atassia, affaticamento, disturbi della parola, rallentamento psicomotorio, disturbi della vista, disturbi della memoria, confusione, parestesia, diplopia, anoressia, nistagmo, nausea, perdita di peso, disordini del linguaggio, difficoltà di concentrazione, depressione, dolori addominali, astenia e disturbi del comportamento. Effetti avversi meno frequenti, ma potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico sono stati: disgeusia, agitazione, disturbi cognitivi, labilità emotiva, problemi di coordinazione, discinesia, apatia, sintomi psicotici, comportamento aggressivo, leucopenia e nefrolitiasi. Sono stati riportati casi isolati di eventi tromboembolici: tuttavia non è stata accertata un'associazione causale con il farmaco. Bambini: Sulla base di studi clinici condotti in doppio cieco, è possibile affermare che le reazioni avverse più frequenti ($\geq 5\%$ e con una incidenza superiore nel gruppo di pazienti pediatrici trattato con topiramato rispetto al gruppo trattato con placebo) sono: sonnolenza, anoressia, affaticamento, nervosismo, disturbi della personalità, difficoltà di concentrazione, reazioni aggressive, perdita di peso, discinesia, disturbi del comportamento, atassia, aumento della salivazione, nausea, disturbi della memoria, ipercinesia, vertigini, disturbi della parola e parestesia. Effetti avversi meno frequenti, ma potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico sono stati: labilità emotiva, agitazione, apatia, disturbi cognitivi, rallentamento psicomotorio, confusione, allucinazioni, depressione e leucopenia. Epilessia: monoterapia Da un punto di vista qualitativo, gli eventi avversi osservati negli studi clinici con Topiramato in monoterapia sono stati generalmente simili a quelli osservati negli studi con il farmaco somministrato come terapia aggiuntiva. Ad eccezione della parestesia e dell'affaticamento, questi eventi avversi sono stati riportati con un'incidenza simile o inferiore negli studi condotti con Topiramato in monoterapia. Adulti: Negli studi clinici in doppio cieco gli eventi avversi clinicamente rilevanti riportati con un'incidenza ³ 10% nei pazienti adulti trattati con topiramato comprendevano: parestesia, cefalea, affaticamento, vertigini, sonnolenza, diminuzione di peso, nausea ed anoressia. Bambini: Negli studi clinici in doppio cieco gli eventi avversi clinicamente rilevanti riportati con un'incidenza ³ 10% nei pazienti pediatrici trattati con topiramato comprendevano: cefalea, affaticamento, anoressia e sonnolenza. Emicrania: Negli studi clinici in doppio cieco gli eventi avversi clinicamente rilevanti riportati con una frequenza $\geq 5\%$ e con un'incidenza superiore nel gruppo trattato con topiramato rispetto a quello trattato con placebo comprendevano: affaticamento, parestesia, vertigini, ipoestesia, problemi del linguaggio, nausea, diarrea, dispepsia, secchezza della bocca, diminuzione di peso, anoressia, sonnolenza, disturbi della memoria, difficoltà di concentrazione/attenzione, insonnia, ansia, disturbi dell'umore, depressione, alterazione del gusto, disturbi della vista. I pazienti trattati con topiramato hanno subito variazioni percentuali medie del peso che erano dose-dipendenti. Lo stesso non è stato osservato nel gruppo placebo. Cambiamenti medi dello 0, - 2,3%, - 3,2% e - 3,8% sono stati osservati rispettivamente nel gruppo placebo, topiramato 50 mg, 100 mg e 200 mg. Esperienza post-marketing ed altri dati: Sono stati riportati aumenti dei valori degli indici di funzionalità epatica in pazienti che assumevano TOPAMAX, in alcuni casi in associazione ad altri farmaci. Sono stati inoltre segnalati casi isolati di epatite, di insufficienza epatica e pancreatite in pazienti che assumevano anche altri farmaci durante il trattamento con TOPAMAX. In pazienti trattati con TOPAMAX è stata riportata una sindrome rappresentata da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso (vedere 4.4). Raramente, durante l'utilizzo di topiramato è stata riportata oligodrosi; la maggior parte delle segnalazioni riguardava bambini. Molto raramente, sono stati riportati ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio (vedere 4.4). L'acidosi metabolica è stata segnalata come evento raro (vedere 4.4). Sono pervenute anche segnalazioni isolate di manifestazioni bollose a carico della cute e delle mucose (incluso eritema multiforme, pemfigo, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica). La maggior parte di queste

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

segnalazioni si è verificata in pazienti che stavano assumendo altri medicinali associati a manifestazioni di questo tipo.

04.9 Sovradosaggio - [Vedi Indice].

Manifestazioni e sintomi: Sono stati riportati casi sovradosaggio di topiramato. I sintomi comprendevano: convulsioni, cefalea, sonnolenza, disturbi del linguaggio, visione offuscata, diplopia, deficit delle capacità mentali, letargia, anomalie nella coordinazione, stupor, ipotensione, dolore addominale, agitazione, vertigini e depressione. Le conseguenze cliniche non si presentavano gravi nella maggior parte dei casi, ma sono stati riportati casi di morte a seguito di sovradosaggio contemporaneo con più farmaci, incluso topiramato. Il sovradosaggio di topiramato può provocare acidosi metabolica grave (vedere 4.4). Un paziente che aveva ingerito una dose di topiramato stimata tra i 96 ed i 110 g è stato ricoverato in stato di coma, durato per 20-24 ore, seguito da completo recupero dopo 3 -4 giorni. **Trattamento:** Nella fase acuta del sovradosaggio di topiramato, se l'ingestione è recente, lo stomaco deve essere svuotato immediatamente tramite lavanda gastrica o induzione del vomito.

E' stato dimostrato che, in vitro, il carbone attivo assorbe topiramato. E' opportuno istituire un trattamento di supporto appropriato. L'emodialisi si è rivelata un metodo efficace per rimuovere il topiramato dall'organismo. Il paziente deve essere ben idratato.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - [Vedi Indice].

05.1 Proprietà farmacodinamiche - [Vedi Indice].

Il topiramato è un nuovo farmaco antiepilettico classificato come monosaccaride sulfamato sostituito. Tre sono le proprietà farmacologiche identificate del topiramato che possono contribuire all'attività anticonvulsivante del farmaco: il topiramato riduce la frequenza alla quale si determinano i potenziali d'azione quando i neuroni sono sottoposti a depolarizzazione protratta; ciò è indicativo di un blocco situazione-dipendente dei canali del sodio sensibili alle variazioni di potenziale; il topiramato potenzia notevolmente l'attività del GABA su alcuni recettori GABA-ergici ma non ha effetto apparente sull'attività dell'N-metil-Daspartato (NMDA) a livello del sottotipo NMDA dei recettori; il topiramato antagonizza debolmente l'attività eccitatoria del glutammato nel sottotipo kainato/AMPA dei recettori del glutammato. Il topiramato inoltre inibisce alcuni isoenzimi dell'anidrasi carbonica. Questo effetto farmacologico è però più modesto di quello dell'acetazolamide, noto inibitore dell'anidrasi carbonica, e non può essere ritenuto una componente significativa dell'attività antiepilettica del topiramato. **Studi clinici in emicrania:** Negli studi clinici condotti nella profilassi dell'emicrania, i pazienti sono stati trattati con dosi fino a 200 mg/die. Tuttavia, tale dose ha dimostrato un'efficacia non superiore alla dose raccomandata di 100 mg/die, a fronte di un potenziale aumento del rischio di effetti collaterali.

05.2 Proprietà farmacocinetiche - [Vedi Indice].

Il profilo farmacocinetico di topiramato rispetto a quello di altri farmaci antiepilettici dimostra una lunga emivita plasmatica, proprietà farmacocinetiche lineari, escrezione prevalentemente per via renale, assenza di significativi legami con le proteine plasmatiche e mancanza di metaboliti attivi clinicamente rilevanti. Topiramato non è un potente induttore farmaco - metabolico, può essere somministrato indipendentemente dai pasti e non rende necessario il monitoraggio dei livelli plasmatici. Negli studi clinici effettuati non è stata dimostrata alcuna relazione tra concentrazione plasmatica, efficacia ed eventi avversi. Il topiramato viene assorbito bene ed in tempi brevi. In seguito a somministrazione orale di 100 mg di topiramato a soggetti sani, la Cmax di 1,5 mcg/ml è stata raggiunta in 2 - 3 ore (Tmax). Sulla base del recupero della radioattività dalle urine, l'assorbimento medio raggiungibile con una dose di 100 mg di topiramato marcato con ¹⁴C è almeno dell'81%. Il cibo non ha effetti clinici sulla biodisponibilità del topiramato. In linea generale il 13.17% del topiramato è legato alle proteine plasmatiche. E' stata osservata una ridotta affinità di legame per topiramato con i siti eritrocitari che è saturabile a concentrazioni plasmatiche superiori a 4 mcg/ml. Il volume di distribuzione varia in modo inversamente proporzionale alla dose. Il volume medio apparente di distribuzione è stato valutato in 0,8.0,55 L/kg per dosi

NOME FARMACO: TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

singole nell'intervallo 100-1200 mg.
Vi è una differenza tra sessi nel volume di distribuzione: i valori nelle femmine sono mediamente pari al 50% di quelli nei maschi.

Questo viene attribuito alla maggiore presenza di grasso corporeo nelle femmine senza conseguenze cliniche. Il topiramato viene scarsamente metabolizzato nei volontari sani (circa 20%) ma viene metabolizzato in quantità superiore (fino al 50%) quando viene somministrato a pazienti in terapia con farmaci antiepilettici noti come induttori farmaco-metabolici. Sei metaboliti sono stati isolati, caratterizzati ed identificati nel plasma, nelle urine e nelle feci umane.

Ogni metabolita rappresenta meno del 3% della radioattività totale escreta dopo somministrazione di topiramato marcato radioattivamente.

Due metaboliti, con struttura chimica molto vicina a quella del topiramato, sono stati testati e si sono dimostrati provvisti di attività anticonvulsivante scarsa o nulla. Nell'uomo la principale via di eliminazione del topiramato immodificato e dei suoi metaboliti è rappresentata dai reni (almeno 81% della dose). Circa il 66% di una dose di topiramato marcato radioattivamente viene escreto immodificato nelle urine entro 4 giorni. In seguito a somministrazioni ripetute (2 volte al giorno) di 50 e 100 mg di topiramato, la clearance renale è risultata rispettivamente pari a 18 mL/min e 17 mL/min. E' stato riscontrato riassorbimento tubolare di topiramato. Questo è stato confermato da studi effettuati sui ratti che dimostrano come, in seguito a somministrazione concomitante di probenecid, si verifichi un significativo aumento della clearance renale di topiramato. Generalmente nell'uomo, dopo somministrazione orale, la clearance plasmatica è pari a circa 20-30 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche del topiramato sono soggette a variazioni interindividuali molto modeste e pertanto la cinetica del topiramato è facilmente prevedibile.

La farmacocinetica del topiramato nel volontario sano è lineare, con clearance plasmatica costante e con valori di AUC che, a dosi orali singole di topiramato tra 100 e 400 mg, crescono proporzionalmente con le dosi. Pazienti con funzionalità renale normale richiedono da 4 a 8 giorni per raggiungere lo steady-state della concentrazione plasmatica.

Il valore medio di Cmax, dopo somministrazione orale ripetuta di topiramato (100 mg due volte al giorno) è pari a 6,76 mcg/ml nel volontario sano.

Dopo somministrazioni orali ripetute di 50-100 mg due volte al giorno, il valore di t1/2 di eliminazione plasmatica è mediamente di 21 ore. La somministrazione concomitante di dosi ripetute di topiramato (100-400 mg due volte al giorno) e di fenitoina o carbamazepina, mostra un incremento proporzionale delle concentrazioni plasmatiche di topiramato. La clearance plasmatica e renale del topiramato è ridotta nei pazienti con alterata funzionalità renale (clearance della creatinina \leq 60 ml/min) e la clearance plasmatica è ridotta nei pazienti con gravi patologie renali. Conseguentemente, le concentrazioni plasmatiche di steady-state di topiramato si prevedono più elevate nei pazienti con alterata funzionalità renale. Topiramato è efficacemente rimosso dall'emodialisi. La clearance plasmatica del topiramato è invariata nei pazienti anziani, purchè non sofferenti per patologie renali. La clearance plasmatica è ridotta nei pazienti con alterazioni moderate o gravi della funzionalità epatica. Bambini fino a 12 anni: Analogamente agli adulti, la farmacocinetica di topiramato è lineare anche nei pazienti pediatrici, con una clearance indipendente dalla dose e concentrazioni plasmatiche di steady state proporzionali alla dose. Tuttavia, i bambini possiedono una clearance più elevata ed una ridotta emivita di eliminazione. Ciò può risultare in concentrazioni plasmatiche ridotte, a parità di dosaggio (mg/kg) somministrato, rispetto agli adulti. Come per gli adulti, farmaci antiepilettici induttori di enzimi epatici diminuiscono le concentrazioni plasmatiche allo steady state.

05.3 Dati preclinici di sicurezza - [Vedi Indice].

La somministrazione, acuta o a lungo termine, di topiramato a topi, ratti, cani e conigli è ben tollerata. Solo nei roditori e nei ratti è stata osservata iperplasia delle cellule epiteliali gastriche, fenomeno che si è dimostrato reversibile dopo 9 settimane dall'interruzione del trattamento. Tumori della muscolatura liscia della vescica sono stati rilevati solo nei topi (a dosaggi superiori a 300 mg/kg per 21 mesi) e sembrano essere specie-specifici. Dato che non sono disponibili riscontri nell'uomo, tali dati non sono stati ritenuti clinicamente rilevanti. Tali riscontri non si sono avuti negli studi di carcinogenesi nei ratti (somministrazioni orali fino a 120 mg/kg/die per 24 mesi). Altri effetti di topiramato possono essere correlati alla modesta induzione farmaco - metabolica o alla modesta inibizione dell'anidrasi carbonica. Nonostante si sia rilevata tossicità materna e paterna a dosi di 8 mg/kg/die, non è stato riscontrato alcun effetto sulla fertilità nei ratti trattati fino a 100 mg/kg/die. Come altri farmaci antiepilettici, anche il topiramato si è dimostrato teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio. Nel topo, si è osservata riduzione del peso fetale e ritardi nell'ossificazione a dosi di 500 mg/kg/die, in correlazione alla tossicità materna. Il numero globale di malformazioni fetali è risultato aumentato in tutti i gruppi trattati con il farmaco (20, 100,

NOME FARMACO:TOPAMAX

MESSO IN COMMERCIO NEL 1995 PREZZO DI OGGI DA €100,07 A €192,59

compresse rivestite con film AIC N° 032023044 TOPAMAX 15 mg capsule rigide AIC N° 032023083 TOPAMAX
25 mg capsule rigide AIC N° 032023095

09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO - [Vedi Indice].

10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE - [Vedi Indice].

Compresse: gennaio 1999 / gennaio 2004 Capsule: settembre 2000 / gennaio 2004

11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90 - [Vedi Indice].

12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO - [Vedi Indice].

01/03/2006