

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 25030007 .....

Разрешение № ..... 9586 / 12.05.2010 .....

Одобрение № ..... / .....

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topilex 25 mg film-coated tablets  
Топилекс 25 mg филмирани таблетки

Topilex 50 mg film-coated tablets  
Топилекс 50 mg филмирани таблетки

Topilex 100 mg film-coated tablets  
Топилекс 100 mg филмирани таблетки

Topilex 200 mg film-coated tablets  
Топилекс 200 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg топирамат.

Помощни вещества:

25 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

50 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

100 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,05 mg Сънсет жълто (E 110).

200 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 3,2 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Топилекс 25 mg се предлага под формата на бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 50 mg се предлага под формата на жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 100 mg се предлага под формата на оранжеви, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 200 mg се предлага под формата на розови, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Монотерапия при възрастни, юноши и деца над 6-годишна възраст с парциални пристъпи със



или без вторични генерализирани пристъпи и първични генерализирани тонично-клонични пристъпи.

Допълнителна терапия при деца над 2-годишна възраст, юноши и възрастни с парциални пристъпи, със или без вторична генерализация или първични генерализирани тонично-клонични пристъпи и за лечение на пристъпи, свързани със синдрома на Ленекс-Гасто.

Топирамат е показан при възрастни за профилактика на мигренозно главоболие след внимателна преценка на приемливите алтернативни възможности за лечение. Топирамат не е предназначен за интензивно лечение.

### **Дозировка и начин на приложение**

#### Общи принципи

Препоръчва се терапията да започне с ниски дози и след това чрез постепенно титриране да се достигне до ефективната доза. Дозата и степента на нейното увеличаване зависят от клиничната картина.

Топилекс се предлага като филмирани таблетки. Препоръчва се филмираните таблетки да не се разчупват.

Не се налага мониториране на плазмените концентрации на топирамат, за да се оптимизира терапията с Топилекс. В редки случаи добавянето на Топилекс към схемата на лечение с фенитоин може наложи коригиране на дозата на фенитоин с цел да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или спирането на лечението с фенитоин или карбамазепин при провеждане на допълнителна терапия с Топилекс може да наложи коригиране на дозата на Топилекс.

Топилекс може да се приема независимо от храненията.

При пациенти със или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични лекарства, включително и топирамат, трябва се прекратява постепенно, за да се сведе до минимум рискът от поява на пристъпи или увеличаване честотата на пристъпите. В клинични изпитвания, дневната доза е намалявана с 50-100 mg седмично при възрастни с епилепсия и с 25-50 mg седмично при възрастни, приемащи топирамат в дози до 100 mg дневно за профилактика на мигрена. В клинични изпитвания при деца дозата на топирамат е намалявана постепенно в продължение на 2-8 седмичен период.

#### Монотерапия на епилепсия

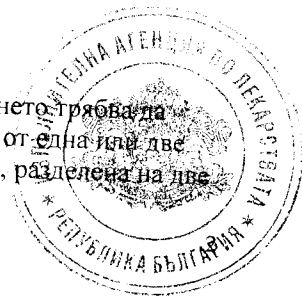
##### Общи принципи

При прекратяване употребата на съпътстващите антиепилептични лекарства (АЕЛ) с цел прилагане на монотерапия с топирамат, следва да се обърне внимание на последиците от това върху контрола на припадъците. Препоръчва се постепенно намаляване на дозите на съпътстващите АЕЛ с около 1/3 на всеки 2 седмици, освен ако внезапното прекратяване на техния прием не се налага по съображения за безопасност.

След прекратяване приема на ензим-индуциращите лекарствени продукти, нивото на топирамат се покачва. Може да се наложи намаляване на дозата на Топилекс (топирамат), ако за това има клинични показания.

##### Възрастни

Дозата и титрирането трябва да се ръководят от клиничния отговор. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на 1 седмица, след което, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 25 или 50 mg дневно и да се прилага, разделена на две



отделни дози. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, повишаванията на дозата може да са по-малки или интервалите между повишаванията може да се удължат.

Препоръчителната начална таргетна доза топирамат като монотерапия при възрастни е 100 mg до 200 mg дневно, разделена на две отделни дози. Препоръчваната максималната дневна доза е 500 mg дневно, разделена на две отделни дози. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапия с топирамат в дози от 1000 mg дневно. Препоръките за дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациенти в напреднала възраст, при липса на съпътстващо бъбречно заболяване.

#### *Педиатрична популация (деца над 6-годишна възраст)*

Дозата и титрирането на дозата при деца трябва да ръководят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6-годишна възраст трябва да започне с доза 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което, на интервали от една или две седмици, дозата трябва се увеличава с 0,5 до 1 mg/kg дневно и да се прилага разделена на две отделни дози. Ако детето не понася схемата на титриране, повишаванията на дозите може да са по-малки или интервалите между повишаванията може да се удължат.

Препоръчваната начална таргетна доза топирамат като монотерапия при деца над 6-годишна възраст е 100 mg дневно в зависимост от клиничната картина (това е около 2,0 mg/kg дневно при деца 6-16 години).

Допълнителна терапия при епилепсия (парциални пристъпи, със или без вторична генерализация, първични генерализирани тонично-клонични пристъпи или пристъпи, свързани със синдрома на Леннокс-Гасто).

#### *Възрастни*

Терапията трябва да започне с 25-50 mg вечер в продължение на една седмица. Съобщава се за приложение на по-ниски начални дози, но това не е системно проучвано. Впоследствие, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 25-50 mg дневно и да се прилага разделена на две отделни дози. При някои пациенти може да се постигне ефект и при дозиране веднъж дневно.

При клиничните изпитвания като допълнителна терапия, най-ниската ефективна доза е 200 mg. Обичайната дневна доза е 200-400 mg, разделена на две отделни дози.

Предложените схеми на дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациентите в напреднала възраст, ако няма съпътстващо бъбречно заболяване (вж. точка 4.4).

#### *Деца (на възраст 2 и повече години)*

Препоръчителната обща дневна доза Топилекс (топирамат) като допълнителна терапия е приблизително 5 до 9 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози. Титрирането трябва да започне с 25 mg (или по-малко на базата на диапазон 1 до 3 mg/kg дневно) вечер през първата седмица, след което, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 1 до 3 mg/kg дневно (разделена на две отделни дози), за да се постигне оптимален клиничен отговор.

Направени са проучвания на дневни дози до 30 mg/kg и като цяло поносимостта към тях е добра.

#### Мигрена

#### *Възрастни*



Препоръчителната обща дневна доза топирамат за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg, разделена на две отделни дози. Дозирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на една седмица, след което, на интервали от една седмица, дозата трябва да се повишава с 25 mg дневно. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, интервалите между увеличените дози може да се удължат.

При някои пациенти може да се постигне ефект при обща дневна доза от 50 mg. Досега пациенти са получавали обща дневна доза до 200 mg. Тази дозировка може да е от полза за някои пациенти, но се препоръчва повишено внимание поради повишената честота на нежеланите реакции.

#### *Деца*

Не се препоръчва употребата на Топилекс (топирамат) за лечение и профилактика на мигрена при деца поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

#### Общи препоръки за дозиране на Топилекс при специални популации пациенти

##### Бъбречно увреждане

Топилекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с увредена бъбречна функция ( $CLCR \leq 60$  mL/min), тъй като плазменият и бъбречният клирънс на Топилекс е намален. При индивиди с известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза.

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, трябва да се прилага допълнителна доза Топилекс, приблизително равна на половината дневна доза в деня на хемодиализата. Допълнителната доза се прилага в два отделни приема в началото и след края на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да бъде различна в зависимост от характеристиките на използваното диализно оборудване.

##### Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане топирамат трябва да се прилага с внимание, поради понижаване на неговия клирънс.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст с нормална бъбречна функция.

### **4.3 Противопоказания**

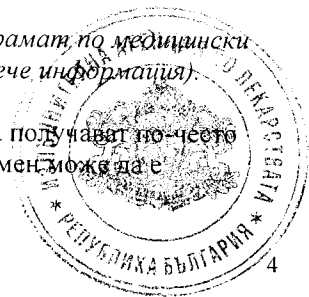
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Профилактика на мигрена по време на бременност и при жени с детороден потенциал, ако не използват ефективни методи за контрацепция.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*В случаи, при които се налага рязко прекратяване на лечението с топирамат по медицински показания, се препоръчва съответно наблюдение (вж. точка 4.2 за повече информация).*

Както и при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да получават по-често припадъци, или да се появят нов вид припадъци с топирамат. Този феномен може да е



последица от предозиране, понижаване плазмените концентрации при едновременна употреба на антиепилептици, прогресиране на заболяването или на парадоксален ефект.

Адекватната хидратация по време на употребата на топирамат е много важна. Хидратацията може да намали риска от нефролитиаза (вж. по-долу). Подходящата хидратация преди и по време на дейности като физически усилия или излагане на високи температури може да намали риска от свързани с топлината нежелани реакции (вж. точка 4.8).

#### Промяна в настроението/депресия

По време на лечението с топирамат се наблюдават по-чести промени в настроението и депресия.

#### Самоубийство/суицидна идеация

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при топирамат.

При двойно слепи клинични изпитвания събитията, свързани със самоубийство (суицидна идеация, опити за самоубийство и самоубийство) възникват с честота 0,5% от лекуваните с топирамат пациенти (46 от общо 8652 лекувани пациенти) и почти 3 пъти по-висока честота при тези лекуваните с плацебо (0,2%; 8 от общо 4045 лекувани пациенти).

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

#### Нефролитиаза

При някои пациенти, особено ако са предразположени към нефролитиаза, се наблюдава повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързаните с това признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в слабините.

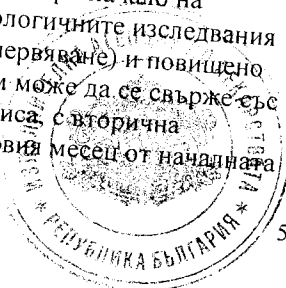
Рисковите фактори за нефролитиаза са анамнестични данни за предшестващо образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези фактори не може да бъде надежден прогностичен белег за образуване на бъбречни камъни при лечение с топирамат. Освен това, с повишен риск може да са и пациенти, лекувани с други лекарствени продукти, които биха могли да доведат до нефролитиаза.

#### Намалена чернодробна функция

При пациенти с чернодробно увреждане топирамат трябва да се прилага предпазливо, тъй като клирънсът на топирамат може да се намали.

#### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Съобщава се за синдром, който включва остра миопия, свързана с вторична закритоъгълна глаукома при пациенти на лечение с топирамат. Симптомите включват остро начало на намалена зрителната острота и/или болка в очите. Данните от офталмологичните изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Възможно е наличието на мидриаза. Този синдром може да се свърже със супрацилиарно изтичане, водещо до предно изместване на лещата и ириса, с вторична закритоъгълна глаукома. Обикновено симптомите се появяват през първия месец от началната



терапия с топирамат. За разлика от първичната тесногълна глаукома, която се среща рядко при пациенти под 40 години, вторичната закритогълна глаукома, свързана с топирамат, се наблюдава при деца, както и при възрастни. Лечението включва прекъсване на приема на топирамат, колкото е възможно по-бързо по преценка на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Обикновено тези мерки водят до намаляване на вътреочното налягане.

Ако се остави без лечение, повишеното вътреочно налягане, независимо от етиологията, може да доведе до сериозни последици, включително и до трайна загуба на зрението.

Трябва да се вземе решение дали пациенти с анамнеза за очно заболяване трябва да се лекуват с топирамат.

#### Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза без загуба на аниони (т.е. намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните референтни стойности при отсъствие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението с топирамат. Пониженото ниво на серумните бикарбонати се дължи на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип понижаване на нивото на бикарбонатите се наблюдава в началото на лечението, въпреки че може да се появи по всяко време на лечението. Обикновено пониженията са леки до умерени (средно намаление от 4 mmol/l при дневни дози от 100 mg или повече при възрастни и приблизително 6 mg/kg дневно при деца). В редки случаи при пациенти се наблюдават намалени стойности под 10 mmol/l. Някои състояния или терапии, предразполагащи към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки респираторни нарушения, епилептичен статус, диария, операция, кетогенна диета или някои лекарствени продукти) могат да имат адитивен ефект към понижаващия бикарбонатите ефект на топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза повишава риска от образуване на камъни в бъбреците и може потенциално да доведе до остеопения.

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху последиците за костите не е систематично проучен при деца или възрастни.

При терапия с топирамат, в зависимост от съпътстващите заболявания, се препоръчва подходящо изследване, включващо нивото на серумните бикарбонати. Ако се развие метаболитна ацидоза и тя персистира, трябва да се прецени необходимостта от намаляване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (чрез постепенно намаляване на дозата).

Топирамат трябва да се използва внимателно при пациенти със заболявания или на лечение, които са рисков фактор за възникване на метаболитна ацидоза.

#### Хранителни добавки

Някои пациенти може да започнат да губят тегло по време на лечението с топирамат. Препоръчва се пациентите, лекувани с топирамат да се проследяват за загуба на тегло. Ако пациентите губят тегло, докато приемат топирамат, следва да се прецени необходимостта от включване на хранителни добавки или увеличен прием на храна.

#### Лактозна непоносимост

Топилекс 25 mg, 50 mg и 200 mg филмирани таблетки, съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



## Сънсет жълто (E110)

Топилекс 100 mg, филмирани таблетки, съдържа Сънсет жълто (E110). Сънсет жълто (E110) може да предизвика алергични реакции.

### **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Влияние на Топилекс върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на Топилекс в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, примидон) не оказва влияние върху плазмените концентрации в стационарно състояние. Изключение правят само отделни пациенти, при които добавянето на Топилекс към фенитоин може да предизвика покачване на плазмената концентрация на фенитоин. Това най-вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C19). Поради това, появата на клинични белези или симптоми на токсичност при пациенти, лекувани с фенитоин, трябва да бъде сигнал за мониториране нивата на фенитоин.

Проучване на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показва, че добавянето на топирамат към ламотрижин не повлиява плазмената концентрация в стационарно състояние на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg дневно. Освен това, не се наблюдават промени в равновесната плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат по време на или след прекратяване на лечението с ламотрижин (средна доза 327 mg дневно).

Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да окаже влияние на други вещества, които се метаболизират чрез този ензим (напр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуанил, омепразол).

#### Влияние на други антиепилептични лекарствени продукти върху Топилекс

Фенитоин и карбамазепин понижават плазмената концентрация на Топилекс. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с Топилекс може да наложи коригиране на дозата на последния. Това трябва да стане чрез титриране според клиничния ефект. Добавянето или спирането на валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на Топилекс и поради това не налага промени в дозировката на Топилекс. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в таблицата по-долу:

АЕЛ, приложено едновременно с Топилекс	Концентрация на АЕЛ	Концентрация на Топилекс
Фенитоин	** ↔ ↓	↓
Карбамазепин	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотрижин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НВ
Примидон	↔	НВ

↔ = без ефект върху плазмените концентрации ( $\leq 15\%$  промяна)

\*\* = Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти

↓ = Плазмената концентрация се понижава

НП = Не е проучван

АЕЛ = антиепилептично лекарство



## Други лекарствени взаимодействия

### *Дигоксин*

При проучване с еднократна доза, площта под кривата (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12% при едновременно лечение с Топилекс. Клиничната значимост на това наблюдение не е установена. Когато към терапия с дигоксин се добави или прекрати лечение с Топилекс, трябва да се обърне внимание на рутинното мониториране на серумните нива на дигоксин.

### *Депресанти на ЦНС*

Едновременното приложение на Топилекс и алкохол, или други депресанти на ЦНС не е оценявано в клинични изпитвания. Препоръчва се Топилекс да не се приема едновременно с алкохол или други депресанти на ЦНС.

### *Жълт кантарион (Hypericum perforatum)*

Риск от намаляване на плазмената концентрация, водещо до загуба на ефикасността, се наблюдава при едновременна употреба на топирамат и жълт кантарион. Няма клинични изпитвания, оценяващи тези потенциални взаимодействия

### *Перорални контрацептиви*

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложена комбинация от контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (NET) и 35 µg етинилестрадиол (ЕЕ), Топилекс, приеман в отсъствие на други медикаменти в дози от 50 до 200 mg дневно, не се свързва със статистически значими промени в средната експозиция (AUC) на който и да е компонент на пероралните контрацептиви. В друго проучване експозицията на ЕЕ е статистически значимо понижена при дози от 200, 400 и 800 mg дневно (съответно 18%, 21% и 30%), когато Топилекс е приеман като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия на лечение с валпроева киселина. И в двете изпитвания Топилекс (50-200 mg дневно при здрави доброволци и 200-800 mg дневно при пациенти с епилепсия) не повлиява значително експозицията на NET. Въпреки наличието на дозозависимо понижение на експозицията на ЕЕ при дози между 200-800 mg дневно (при пациенти с епилепсия), няма значима дозозависима промяна в експозицията на ЕЕ при дневни дози от 50-200 mg (при здрави доброволци). Клиничната значимост на наблюдаваните промени не е известна. Може да се допусне възможността за намалена контрацептивна ефективност и повишено кървене по време на междуменструалните периоди при пациентки, приемащи комбинация от орален контрацептивен продукт и Топилекс. Пациентките, които приемат естроген-съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат помолени да съобщават всички промени в протичането на менструално кървене. Ефикасността на контрацептивите може да намалее, дори и при отсъствие на кървене по време на междуменструалните периоди.

### *Литий*

При здрави доброволци се наблюдава понижаване (18% за AUC) в системната експозиция на литий по време на едновременното му приложение с топирамат в доза от 200 mg дневно. При пациенти с биполарно разстройство фармакокинетиката на литий не се повлиява по време на лечение с топирамат в дози от 200 mg дневно, но се наблюдава повишаване на системната експозиция (26% за AUC) при дози топирамат до 600 mg дневно. Нивото на литий трябва да се следи при едновременно приложение с топирамат.

### *Рисперидон*

Проучвания на лекарствени взаимодействия, проведени с еднократни дози при здрави доброволци и многократни дози при пациенти с биполарно разстройство, дават следни резултати. Приложен едновременно с топирамат при увеличаващи се дози от 100, 250 и 400 mg





дневно, се наблюдава понижаване в системната експозиция на рисперидон, приложен в дози в диапазона от 1 до 6 mg дневно) (16% и 33% за стационарна AUC съответно при дневно дози от 250 и 400 mg). Разликите в AUC на общата активна фракция между лечение само с рисперидон и в комбинация с топирамат не са статистически значими. Наблюдават се минимални промени във фармакокинетиката на цялата активна фракция (рисперидон и 9-хидроксирисперидон), а при 9-хидроксирисперидон не се наблюдават никакви промени. Няма значими промени в системната експозиция на цялата активна фракция на рисперидон, както и на топирамат. При добавяне на топирамат (250-400 mg дневно) към лечението с рисперидон (1-6 mg дневно), нежелани събития се съобщават по-често отколкото преди добавянето му (90% и съответно 54%). Най-често съобщаваните нежелани събития при добавяне на топирамат към лечението с рисперидон са: сънливост (27% и 12%), парестезия (22% и 0%) и гадене (18% и съответно 9%).

#### *Хидрохлортиазид (HCTZ)*

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на HCTZ (25 mg на всеки 24 часа) и на топирамат (96 mg на всеки 12 часа), приложени самостоятелно и едновременно. Резултатите от проучването сочат, че C<sub>max</sub> на топирамат се увеличава с 27%, а AUC с 29%, когато към него се добави HCTZ. Клиничната значимост на тези промени не е установена. Добавянето на HCTZ към терапия с топирамат може да наложи коригиране на дозата на топирамат. Фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на HCTZ не се повлиява значително от едновременното му приложение с топирамат. Резултатите от клиничните лабораторни изследвания сочат понижаване нивото на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, което е по-високо при едновременното им приложение.

#### *Метформин*

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена стационарната фармакокинетика на метформин и топирамат в плазмата при самостоятелно приложение на метформин и при едновременното му приложение с топирамат. Резултатите от проучването сочат, че средната C<sub>max</sub> на метформин и средната AUC<sub>0-12h</sub> се увеличават съответно с 18% и 25%, докато средното CL/F намалява с 20%, когато метформин се прилага заедно с топирамат. Топирамат не повлиява t<sub>max</sub> на метформин. Клиничната значимост на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е установена. Пероралният плазмен клирънс на топирамат намалява при едновременно приложение с метформин. Степента на промяна в клирънса не е известна. Клиничната значимост на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е установена.

Когато Топилекс се добави или приложението му се прекрати при пациенти на терапия с метформин, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

#### *Пиоглитазон*

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат и пиоглитазон, приложени самостоятелно и едновременно. Наблюдава се 15% намаление на AUC<sub>t,ss</sub> на пиоглитазон без промяна на C<sub>max,ss</sub>. Това откритие не е статистически значимо. Освен това се наблюдават 13% и 16% намаление съответно на C<sub>max,ss</sub> и AUC<sub>t,ss</sub> на активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление на C<sub>max,ss</sub> и AUC<sub>t,ss</sub> на активния кетометаболит. Клиничната значимост на тези открития не е установена. Когато Топилекс се добави към терапия с пиоглитазон или пиоглитазон се добави към терапия с Топилекс, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.



## Глибурид

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при пациенти с диабет тип 2, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на глибурид (5 mg дневно), приложен самостоятелно и едновременно с топирамат (150 mg дневно). Наблюдава се 25% намаление на AUC<sub>24</sub> на глибурид по време на приложението на топирамат. Системната експозиция на активните метаболити – 4-*транс*-хидрокси-глибурид (M1) и 3-*цис*-хидроксиглибурид (M2) също намалява съответно с 13% и 15%. Фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат не се повлиява от едновременното му приложение с глибурид.

Когато топирамат се добави към терапия с глибурид или глибурид се добави към терапия с топирамат, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

### Други форми на взаимодействие

#### *Препарати, предразполагащи към нефролитиаза*

Топилекс, прилаган едновременно с други препарати, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. При лечение с Топилекс подобни препарати трябва да се избягват, тъй като може да създадат физиологична среда, повишаваща риска от образуване на бъбречни камъни.

#### *Валпроева киселина*

Едновременното приложение на топирамат и валпроева киселина се свързва с хиперамонемия, със или без енцефалопатия, при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложен самостоятелно. В много от случаите симптомите и признаците отшумяват след спиране на един от лекарствените продукти. Тази нежелана реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие. Не е установена връзка между хиперамонемията и монотерапията с топирамат или едновременното лечение с други антиепилептици.

### Допълнителни фармакокинетични проучвания на лекарствени взаимодействия

Проведени са клинични изпитвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други средства. Промените в C<sub>max</sub> или AUC в резултат на тези взаимодействия са обобщени по-долу. Във втората колона (концентрация на съпътстващото лекарство) е описано как се променя концентрацията на съпътстващото лекарство от първата колона след добавяне на топирамат. В третата колона (концентрация на топирамат) е описано как се променя концентрацията на топирамат при едновременното приложение с лекарство от първата колона.

### **Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания на лекарствените взаимодействия**

Съпътстващо лекарство	Концентрация на съпътстващото лекарство <sup>a</sup>	Концентрация на топирамат <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ 20% увеличение на C <sub>max</sub> и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (перорален и подкожен)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропранолол	↔ 17% увеличение на C <sub>max</sub> на 4-ОН пропранолол	9% и 16% увеличение на C <sub>max</sub> , 9% и 17% увеличение на AUC



	(ТРМ 50 mg на всеки 12 часа)	(респективно 40 и 80 mg пропранолол на всеки 12 часа)
Суматриптан (перорален и подкожен)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% намаление на AUC на дилтиазем и 18% намаление на ДЕА, ↔ за ДЕМ*	20% увеличение на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% увеличение на AUC (ТРМ 50 mg на всеки 12 часа) <sup>б</sup>	↔

<sup>а</sup> % стойности са промените в средните Стмах и AUC при лечението в сравнение с монотерапия  
↔ = липса на ефект върху Стмах и AUC ( $\leq 15\%$  промяна) на основното съединение  
НП = не е проучено

\*ДЕА = дезацетил дилтиазем, ДЕМ = N-деметил дилтиазем

<sup>б</sup> AUC на флунаризин се увеличава с 14% при пациенти, приемащи флунаризин самостоятелно. Увеличената експозиция може да се обясни с натрупване до достигането на стационарно състояние

#### 4.6 Бременност и кърмене

Топилекс е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентната бариера.

Няма адекватни и добре контролирани проучвания с Топилекс при бременни жени.

Данните за експозиция по време на бременност сочат, че може да има връзка между употребата на Топилекс по време на бременност и вродените малформации (напр. черепно-лицеви деформации, като например цепка на устната и небцето, хипоспадия и аномалии в различни системи на организма). Такива случаи се съобщават при монотерапия с топирамат и при употребата на топирамат като част от политерапия. Тези данни трябва да се тълкуват внимателно, тъй като са необходими повече данни при определянето на повишен риск от малформации.

Освен това, резултатите от тези и други проучвания сочат, че в сравнение с монотерапията съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на антиепилептични средства в комбинирана терапия.

Жени с детероден потенциал да използват ефективна контрацепция.

*Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в кърмата не е изследвана в контролирани изпитвания. Ограничени наблюдения на пациентки показват засилена екскреция на топирамат в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се прекрати/да не се започва терапия с топирамат, като се вземе предвид значимостта на лекарствения продукт за майката. (вж. точка 4.4).*

#### Показание епилепсия

Топирамат трябва да се предписва по време на бременност след подробно информиране на жените за известните рискове от неконтролираната епилепсия върху бременността и за потенциалния риск от лекарствения продукт върху плода.



## Показание профилактика на мигрена

Топирамат е противопоказан по време на бременност и при жени с детороден потенциал, ако не се използват методи на ефективна контрацепция (вж. точка 4.3 и 4.5 Взаимодействие с перорални контрацептиви).

### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, замайване и други подобни симптоми. Може да причини също така нарушения на зрението и/или замъглено виждане. Тези нежелани реакции може да се окажат потенциално опасни при шофиране или работа с машини, особено докато не се определи индивидуалната реакция на всеки пациент към лекарствения продукт.

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на топирамат е определена от база данни на клинични изпитвания с 4111 пациенти (3182 на топирамат и 929 на плацебо), взели участие в 20 двойно слепи изпитвания и съответно 2847 пациенти, взели участие в 34 открити изпитвания на топирамат като допълнително лечение на първично генерализирани тонично-клонични гърчове, парциални пристъпи, припадъци, свързани със синдрома на Ленокс-Гасто, монотерапия за ново- или наскоро диагностицирани случаи на епилепсия и профилактика на мигрена. Голяма част от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерени. Лекарствените реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и при постмаркетингов опит (както е указано с „\*“), са изброени по честота на поява в клиничните изпитвания в Таблица 1. Критериите за честота са следните:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$
С неизвестна честота	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (с честота  $> 5\%$  и повече в сравнение с наблюдаваните при плацебо, по най-малко едно показание, в двойно слепи контролирани проучвания на топирамат) са: анорексия, намален апетит, брадифрения, депресия, нарушена способност за изразяване, безсъние, нарушена координация, затруднена концентрация, замайване, дизартрия, дизгеузия, хипоестезия, летаргия, нарушения на паметта, нистагъм, парестезия, сомнолентност, тремор, диплопия, замъглено виждане, диария, гадене, умора, раздразнителност и намалено тегло.

#### Педиатрична популация

По-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ( $\geq 2$  пъти) при деца отколкото при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания са: намален апетит, увеличен апетит, хиперхлоремична ацидоза, хипокалемия, абнормно поведение, агресия, апатия, начално безсъние, суицидна идеация, затруднена концентрация, летаргия, нарушен циркаден ритъм, некачествен сън, засилена лакримация, синусова брадикардия, необичайни усещания и нарушения в походката.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при деца, но не и при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания, са: еозинофилия, психомоторна хиперактивност, световъртеж, повръщане, хипертермия, пирексия и неспособност за учене.



Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при употреба на топирамат

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Изследвания	Намалено тегло	Увеличено тегло*	Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походката, намален брой на белите кръвни клетки	Намалено ниво на бикарбонат в кръвта	
Сърдечни нарушения			Брадикардия, синусова брадикардия, сърцебиене		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, еозинофилия	Неутропения *	
Нарушения на нервната система	Парестезия, сомнолентно ст, замаяност	Нарушено внимание, затруднена памет, когнитивни нарушения, амнезия, психични увреждания, нарушени психомоторни умения, конвулсии, нарушена координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дизгеузия, нарушено равновесие, дизартрия, интенционен тремор седиране	Понижено ниво на съзнание, гранд мал конвулсии, увреждане на зрителното поле, комплексни парциални пристъпи, нарушен говор, психомоторна хиперактивност, синкоп, нарушени усещания, саливация, хиперсомния, афазия, репетитивна реч, хипокинезия, дизкинезия, постурална замаяност, некачествен сън, чувство на парене, загуба на усещания, паросмия, цереберален синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, тромавост, аура, агеузия, дизграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп,	Апраксия, нарушен циркаден ритъм, нарушения на съня, хиперестезия , хипосмия, аносмия, есенциален тремор, акинезия, невъзможност за реагиране на стимули	



			дистония, изтръпване	
Нарушения на очите		Замъглено виждане, диплопия, нарушено зрение	Намалена зрителна острота, миопия*, абнормно усещане в окото*, сухота в окото, фотофобия, блефароспазм, засилена лакримация, фотопсия, мидриаза, пресбиопия	Слепота на едното око, преходна слепота, глаукома, нарушено фокусиране, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на клепача*, кокоша слепота, амблиопия
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж, тинитус, болки в ушите	Глухота, едностранна глухота, невросензорна глухота, дискомфорт в ушите, нарушен слух	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, назална конгестия, ринорея	Диспнея при физически усилия, параназална синусова свръхсекреция, дисфония	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене диария,	Повръщане, запек, болки в горната част на корема, диспепсия, болки в корема, сухота в устата, стомашен дискомфорт, орална парестезия, гастрит, кореман дискомфорт	Панкреатит, флатуленция, гастроезофагеален рефлукс, болки в долната част на корема, орална хипоестезия, гингивално кървене, подуване на корема, епигастрален дискомфорт, чувствителност в корема, повишено слюноотделяне, болки в устата, мирис на дъха, глосодиния	



Нарушения на  
бъбреците и  
пикочните  
пътища

Нефролитиаза,  
полакиурия,  
дизурия

Камъни в  
пикочните пътища,  
уринарна  
инконтиненция,  
хематурия,  
инконтиненция,  
спешна  
миктуриция,  
бъбречни колики,  
болки в бъбреците

Камъни в  
пикочните  
пътища,  
ренална  
тубулна  
ацидоза\*

Нарушения на  
кожата и  
подкожната  
тъкан

Алопеция,  
обрив,  
пруритус

Анхидроза,  
фациална  
хипоестезия,  
уриткария,  
еритема,  
генерализиран  
пруритус,  
макуларен обрив,  
промяна на цвета  
на кожата,  
алергичен  
дерматит, отичане  
на лицето

Синдром на  
Stevens-  
Johnson\*,  
еритема  
мултиформе  
\*, абнормен  
мирис на  
кожата,  
периорбитал  
ен оток\*,  
локализирана  
уртикария

Токсична  
епидермал  
на  
некролиза  
\*

Нарушения на  
мускулно-  
скелетната  
система и  
съединителната  
тъкан

Артралгия,  
мускулни  
спазми,  
миалгия,  
мускулни  
конвулсии,  
отслабване на  
мускулите,  
мускулноскел  
етна болка в  
областта на  
гърдния кош

Отичане на ставите  
\*,  
мускулноскелетна  
скованост, болки в  
слабините, умора  
на мускулите

Дискомфорт  
на  
крайниците\*

Нарушения на  
метаболизма и  
храненето

Анорексия,  
намален  
апетит

Метаболитна  
ацидоза,  
хипокалемия,  
повишен апетит,  
полидипсия

Хиперхлорем  
ична ацидоза

Инфекции и  
инфестации

Назофаринг  
ит\*

Съдови  
нарушения

Хипотония,  
ортостатична  
хипотония,  
енхизома

Феномен на  
Raynaud



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Пирексия, астения, раздразнителност, нарушена походка, абнормни усещания, неразположение	Хипертермия, жажда, грипоподобна болест*, забавени движения, студени крайници, чувство на опиянение, чувство на нервност	Отичане на лицето, калциноза
Социални предпоставки			Неспособност за учене	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност		Алергичен оток*, оток на конюнктивата
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция	
Психични нарушения	Депресия	Брадифрения, безсъние, нарушение на способността за изразяване, безпокойство, състояние на обърканост, дезориентация, агресия, промени в настроението, възбуда, колебания в настроението, потиснато настроение, гняв, абнормно поведение	Суицидна идеация, опити за самоубийство, халюцинации, психотично разстройство, слухови халюцинации, визуални халюцинации, апатия, липса на спонтанна реч, нарушен сън, емоционална лабилност, намалено либидо, безпокойство, плач, дисфемия, еуфорично настроение, параноя, персеверация, пристъп на паника, съзливост, нарушена способност за четене, начално безсъние, изравнен афект, абнормно мислене, загуба на либидо, вялост, "средно" безсъние, разсеяност, събуждане рано	Мания, аноргазмия, паническо разстройство, нарушена сексуална възбудимост, чувство на отчаяние*, абнормен оргазъм, хипомания, намалена способност за изпитване на оргазъм





сутрин, паническа  
реакция, повишено  
настроение

\* посочено като НЛР при постмаркетингово спонтанно съобщение. Честотата е изчислена на базата на данни от клинични изпитвания.

#### 4.9 Предозиране

##### Признаци и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране с топирамат. Признаците и симптомите включват конвулсии, сънливост, нарушения в речта, замъглено виждане, диплопия, нарушена мисловна дейност, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотония, болки в корема, възбуда, замаяност и депресия.. В повечето случаи клиничните последици не са тежки, но се съобщава и за смъртен изход след предозиране с няколко медикамента, включително и топирамат.

Предозирането на топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (вж. точка 4.4).

##### Лечение

При остро предозиране на топирамат, ако лекарството е погълнато наскоро, стомахът трябва да се изпразни незабавно чрез промивка или предизвикване на повръщане. Проучванията *in vitro* показват, че активният въглен абсорбира топирамат. Трябва да се проведе необходимото поддържащо лечение и пациентът трябва да е добре хидратиран. Хемодиализата представлява ефективен начин за отстраняване на топирамат от организма.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антиепилептици, антимигренозни средства,  
АТС код NO3AX11

Топирамат се класифицира като сулфамат-субституиран монозахарид. Точният механизъм, чрез който топирамат упражнява своя ефект за предотвратяване на пристъпи и профилактика на мигрена не е известен. Електрофизиологичните и биохимичните проучвания върху култивирани неврони показват, че антиепилептичната ефективност на топирамат вероятно се определя от три свойства.

Акционните потенциали, предизвикани многократно при продължителна деполяризация на невроните, се блокират от топирамат в зависимост от времето, което предполага блокиране на натриевите канали, зависещо от състоянието. Топирамат повишава честотата, с която гама-аминобутирата (GABA) активира GABA<sub>A</sub> рецепторите и засилва способността на GABA да индуцира поток от хлорни йони в невроните. Това предполага, че топирамат потенцира активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се блокира от флумазенил – бензодиазепинов антагонист, и също така топирамат не удължава времето на отваряне на канала, което разграничава топирамат от барбитуратите, модулиращи GABA<sub>A</sub> рецепторите.

Тъй като антиепилептичният профил на топирамат подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABA<sub>A</sub> рецептора. Топирамат антагонизира способността на каината да активира каинат/AMPA (α-амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4 пропионова киселина), подтип на възбудимите аминокиселинни (глутамат) рецептори, но няма видим ефект върху активността на рецепторния N-метил-D-аспартат-(NMDA) подтип. Тези ефекти на топирамат са в зависимост от



концентрацията в диапазона от 1  $\mu\text{M}$  до 200  $\mu\text{M}$ , с минимална активност, наблюдавана при 1  $\mu\text{M}$  до 10  $\mu\text{M}$ .

Освен това, топирамат подтиска някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слаб отколкото наблюденията при ацетазоламид, известен инхибитор на карбоанхидразата, и не се приема като основен компонент на антиепилептичната активност на топирамат.

При проучвания върху животни топирамат показва антиконвулсивна активност при изследванията с максимален електрошоков гърч при плъхове и мишки и е ефективен при модела на епилепсия при гризачи, който включва тонични и абсанс-подобни пристъпи при плъхове със спонтанно предизвикана епилепсия (SER) и тонични и клонични гърчове, индуцирани при плъхове чрез възбуждане на амигдала или глобална исхемия. Топирамат е слабо ефективен единствено при блокирането на клоничните гърчове, индуцирани от GABA<sub>A</sub> рецепторния антагонист пентилентетразол.

Проучвания върху мишки, приемащи едновременно топирамат и карбамазепин или фенобарбитал, показват синергична антиконвулсивна дейност, докато комбинацията с фенитоин показва допълнителна антиконвулсивна дейност. При добре контролирани допълнителни проучвания не е наблюдавана взаимовръзка между най-ниската плазмена концентрация на топирамат и неговата клинична ефикасност. Няма данни за поносимост при хора.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Филмираните таблетки и твърдите капсули са биоеквивалентни.

Фармакокинетичният профил на топирамат, сравнен с други антиепилептични средства, показва дълъг плазмен полуживот, линейна фармакокинетика, преобладаващ бъбречен клирънс, липса на значително свързване с протеини и липса на клинично значими активни метаболити.

Топирамат не е силен индуктор на лекарственометаболизиращи ензими, може да се приема независимо от храненията и не е необходимо рутинно проследяване на плазмените му концентрации. В клиничните проучвания не се наблюдава последователна връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите събития.

### Абсорбция

Топирамат се абсорбира бързо и лесно. След перорално приложение на 100 mg топирамат при здрави пациенти средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) от 1,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  се достига в рамките на 2 до 3 часа (T<sub>max</sub>).

Проучвания на радиоактивността в урина показват, че средната степен на абсорбция при перорална доза 100 mg <sup>14</sup>C-топирамат е не по-малко от 81%. Не се наблюдава клинично значим ефект на храната върху бионаличността на топирамат.

### Разпределение

Обикновено 13-17% от топирамат се свързва с плазмените протеини. Наблюдава се нисък капацитет на свързване на топирамат в/върху еритроцитите, който се насища при плазмени концентрации над 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Обемът на разпределение варира обратнопропорционално на дозата. Средният привиден обем на разпределение е 0,8 до 0,55 l/kg за единична доза в диапазона от 100 до 1200 mg. Наблюдава се зависимост между обема на разпределение и пола. Стойностите при жените са около 50% от тези при мъжете. Това се свързва с по-високия процент на мастите в организма на жените и няма клинични последици.



### Метаболизъм

Топирамат не се метаболизира в голяма степен (~20%) при здрави доброволци. Метаболизира се до 50% при пациенти, провеждащи съпътстваща антиепилептична терапия с известни индуктори на лекарствометаболизиращи ензими. Шест метаболита, образувани чрез хидроксилация, хидролиза и глюкуронизация, са изолирани, охарактеризирани и идентифицирани от плазмата, урината и фекалиите при хора. Всеки метаболит представлява по-малко от 3% от общата радиоактивност, екскретирана след употребата на 14C-топирамат. Изследвани са два метаболита, които запазват почти напълно структурата на топирамат, и е установено, че имат слаба или нямат никаква антиконвулсивна активност.

### Елиминиране

При хора основният път на елиминиране на топирамат в непроменен вид и неговите метаболити е през бъбреците (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от дозата на 14C-топирамат се екскретира в непроменен вид в урината в рамките на 4 дни. След дозиране два пъти на ден с 50 mg и 100 mg топирамат средният бъбречен клирънс съответно е приблизително 18 ml/min и 17 ml/min. Има данни за бъбречна тубулна реабсорбция на топирамат. Това е подкрепено с резултати от изследвания върху плъхове, при които топирамат е приложен едновременно с пробенецид и се наблюдава значително повишаване на бъбречния клирънс на топирамат. Общо плазменият клирънс при хора е от 20 до 30 ml/min след перорално приложение.

Топирамат е с ниска вариабилност по отношение на плазмените концентрации при различните пациенти, поради което има предвидима фармакокинетика. Фармакокинетиката на топирамат има линеен характер, като плазменият клирънс остава постоянен, и площта под кривата на плазмената концентрация нараства пропорционално с увеличаване на дозата в диапазона от 100 до 400 mg еднократна перорална доза при здрави доброволци. При пациенти с нормална бъбречна функция може да изминат от 4 до 8 дни до постигане на стационарни плазмени концентрации. Средната  $C_{max}$  след многократно приемане на перорална доза от 100 mg два пъти дневно при здрави доброволци е 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . След прилагане на многократни дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно, средният плазмен полуживот е приблизително 21 часа.

Едновременният многократен прием на топирамат от 100 до 400 mg два пъти дневно и фенитоин или карбамазепин показва повишения в плазмената концентрация на топирамат, пропорционални на дозата.

Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция ( $CLCR \leq 60 \text{ ml/min}$ ), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в последен стадий на бъбречно заболяване. В резултат на това се очакват по-високи стационарни плазмени концентрации на топирамат за дадена доза при пациенти с нарушена бъбречна функция в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Топирамат ефективно се отстранява от плазмата с хемодиализа.

Плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Плазменият клирънс на топирамат остава непроменен при пациенти в напреднала възраст при липса на съпътстващо бъбречно заболяване.

### Деца (фармакокинетика, до 12-годишна възраст)

Фармакокинетиката на топирамат при деца, подобно на тази при възрастни на допълнителна терапия, е линейна, с клирънс, независещ от дозата и стационарни плазмени концентрации, повишаващи се пропорционално на концентрацията. Децата, обаче, имат по-висок клирънс и по-къс елиминационен полуживот. Следователно, плазмените концентрации на топирамат за една и съща доза в  $\text{mg/kg}$  може да са по-ниски при деца в сравнение с тези при възрастни. Както и при възрастните, чернодробните ензими, индуциращи антиепилептичните лекарства, намаляват стационарните плазмени концентрации.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични изпитвания върху фертилитета, където майчината и бацината токсичност е не по-висока от 8 mg/kg дневно, не се наблюдават ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози до 100 mg/kg дневно.

Предклиничните проучвания на топирамат не показват никакви тератогенни ефекти върху изследваните животински видове (мишки, плъхове, зайци). При мишки теглото на плода намалява, а вкостяването се забавя при доза от 500 mg/kg дневно, което е свързано с токсичността върху майката. Общият брой на феталните малформации при мишки се увеличава във всички лечебни групи (20, 100 и 500 mg/kg дневно).

Дозозависима майчина и ембриофетална токсичност (намалено тегло на плода и/ли забавено вкостяване) с минимални стойности до 20 mg/kg дневно се наблюдава при плъхове с тератогенни ефекти (дефекти в крайниците и пръстите) при 400 mg/kg дневно и повече. Наблюдаваната дозозависима майчина токсичност при зайци е минимум 10 mg/kg дневно с ембриофетална токсичност (увеличена смъртност) при дози до 35 mg/kg дневно и тератогенни ефекти (малформации на ребрата и гръбначния стълб) при 120 mg/kg дневно.

Тетратогенните ефекти при плъхове и зайци са сходни с тези, наблюдавани при инхибиторите на карбоанхидразата, които не са свързани с малформации при хората. Ефектът върху растежа се проявява и с по-ниско тегло при раждане и по време на кърмене на малки плъхове от женски, третирани с дози от 20 или 100 mg/kg дневно по време на бременността и периода на кърмене. При плъхове топирамат преминава през плацентната бариера.

Дневният перорален прием на топирамат при млади плъхове в дози от до 300 mg/kg дневно през периода на подрастване, съответстващ на ранно детство, детство и юношество, води до токсичност, подобна на тази при възрастните индивиди (намалена консумация на храна със забавено покачване на теглото, централобуларна хепатоцелуларна хипертрофия). Не са наблюдавани ефекти върху растежа на дългата кост (голям пищял) или костната (бедрена кост) минерална плътност, развитието до отбиване и репродуктивното развитие, неврологичното развитие (включително и изследвания върху паметта и способността за учене), репродуктивната способност и фертилитета, или параметрите при хистеротомия.

При набор от *in vitro* и *in vivo* изследвания за мутагенност топирамат не е показал генотоксичен потенциал.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина на таблетката:*

Микрокристална целулоза  
Манитол  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Прежелатинизирано нишесте L.M  
Кросповидон  
Повидон  
Магнезиев стеарат  
Карнаубски восък

*Покритие, 25 mg филмирани таблетки*

Хипромелоза (E464)  
Лактоза монохидрат  
Макрогол 4000



Титанов диоксид (E171)

*Покритие, 50 mg филмирани таблетки*

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Талк

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

Хинолиново жълто (E 104)

*Покритие, 100 mg филмирани таблетки*

Хипромелоза (E464)

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

Сънсет жълто (E 110)

Талк

*Покритие, 200 mg филмирани таблетки*

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172).

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

HDPE банка: 3 години.

PVC/PE/PVDC/Al блистер: 3 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

HDPE банка:

Не изисква специални условия за съхранение.

PVC/PE/PVDC/Al блистер

100 mg: Да се съхранява под 30°C

25 mg 50 mg и 200 mg: Не изисква специални условия за съхранение.

## 6.5 Данни за опаковката

HDPE банка, съдържаща саше с абсорбент.

Всяка опаковка съдържа 60 таблетки.

PVC/PE/PVDC/Al блистер:

Всяка опаковка съдържа 28, 30 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

G. L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Австрия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

25 mg: 20090007  
50 mg: 20090008  
100 mg: 20090009  
200 mg: 20090010

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

19.01.2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

март/2010

