

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Талопам 50 mg филмирани таблетки  
Taloram 50 mg film-coated tablets

Талопам 100 mg филмирани таблетки  
Taloram 100 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20070026/27
Разрешение №	- 64858-9 11-03-2024
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg или 100 mg топирамат (topiramate).

#### Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка Талопам 50 mg съдържа 0,27 mg соев лецитин (E322).

Всяка филмирана таблетка Талопам 100 mg съдържа 0,53 mg соев лецитин (E322).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Талопам 50 mg – светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с маркировка V3, размер 8 mm

Талопам 100 mg – жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с маркировка V4, размер 10 mm

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

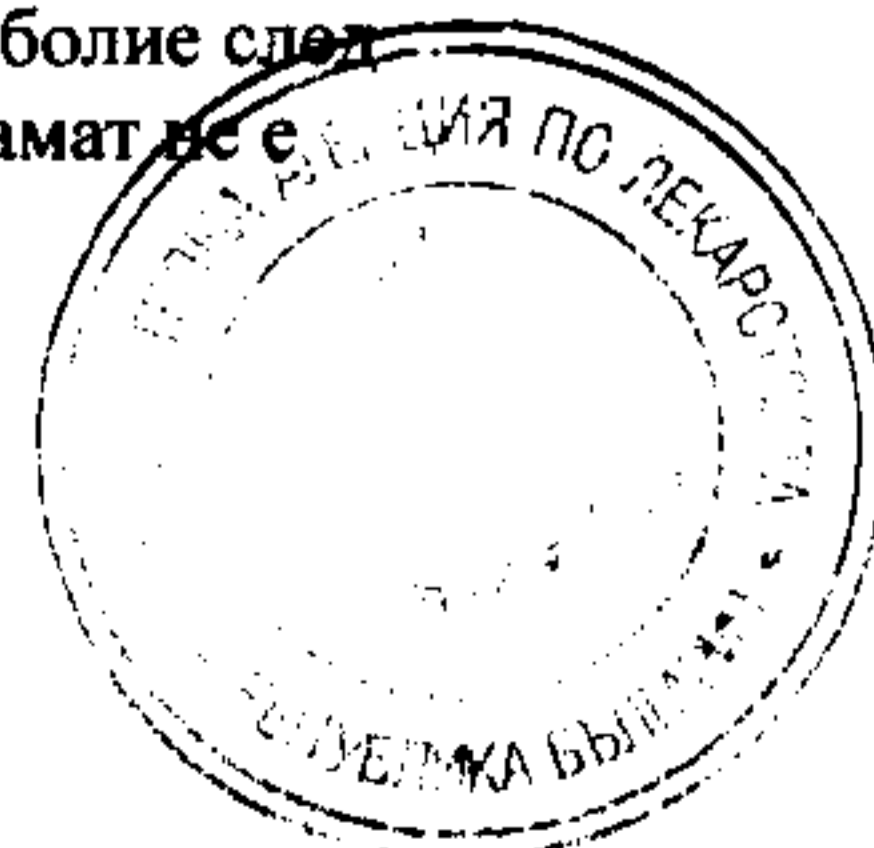
Монотерапия при възрастни, юноши и деца над 6-годишна възраст с парциални припадъци, със или без вторични генерализирани припадъци и първични генерализирани тонично-клонични припадъци.

Допълваща терапия за деца на възраст на 2 и повече години, юноши и възрастни, с парциални пристъпи с или без вторична генерализация или първично генерализирани тонично-клонични припадъци и за лечение на припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

При възрастни топирамат е показан за профилактика на мигренозно главоболие след внимателна оценка на алтернативните терапевтични възможности. Топирамат не е предназначен за лечение на остри мигренозни пристъпи.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка



### Общи принципи

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

Топирамат е наличен под формата на 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 топирамат. В редки случаи добавянето на топирамат към схемата на лечение с фенитоин може да наложи коригиране на дозата фенитоин с цел да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или прекратяването на лечение с фенитоин или карбамазепин при провеждане на допълваща терапия с топирамат може да наложи коригиране на дозата на топирамат.

### Прекратяване на терапията

При пациенти със или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични средства, включително и топирамат, трябва да 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 понижавана 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 педиатрични изпитвания дозата на топирамат е понижавана постепенно в продължение на 2-8-седмичен период.

### Момичета и жени с детероден потенциал

Лечението с топирамат трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на епилепсия или мигрена.

Трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности при момичета и жени с детероден потенциал. Необходимостта от лечение с топирамат при тези популации трябва да се преоценява поне веднъж годишно (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

## Монотерапия на епилепсия

### Общи принципи

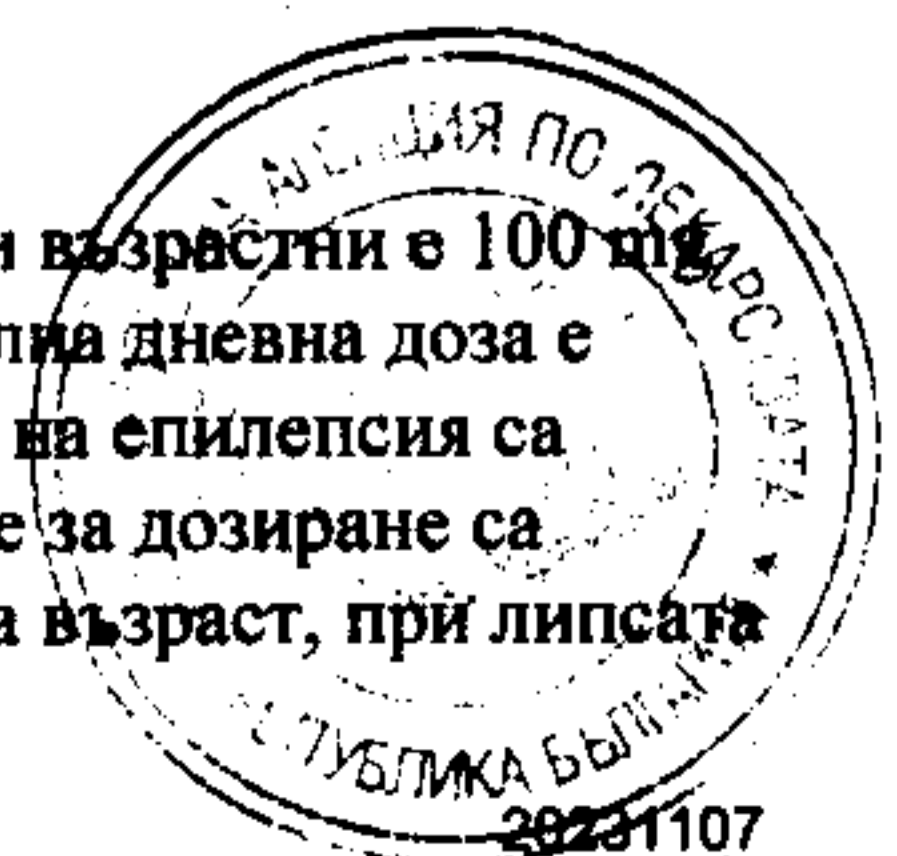
При прекратяване на употребата на съпътстващите антиепилептични лекарства (АЕЛ) с цел прилагане на монотерапия с топирамат, следва да се обърне внимание на последиците от това върху контрола на припадъците. Препоръчва се постепенно понижаване на дозите на съпътстващите АЕЛ с около 1/3 на всеки 2 седмици,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

След прекратяване приема на ензим-индуциращите лекарствени продукти, стойностите на топирамат се покачват. Може да се наложи понижаване на дозата топирамат, ако за това има клинични показания.

### Възрастни

Дозата и титрирането ѝ трябва да се ръководят от клиничния отговор. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на една седмица, след което дозата се повишава на едно-или двуседмични интервали с по 25 или 50 mg дневно, приложена в два отделни приема. Ако пациентът не понася схемата на титриране, дозите може да се покачват в по-малка степен или интервалите между повишените дози може да се удължат.

Препоръчителната начална таргетна доза топирамат като монотерапия при възрастни е 100 mg дневно до 200 mg дневно в 2 отделни приема. Препоръчителната максимална дневна доза е 500 mg дневно в 2 отделни приема. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапия с топирамат в дози от 1 000 mg дневно. Препоръките за дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациентите в старческа възраст, при липсата



на съпътстващо бъбречно заболяване.

*Педиатрична популация (деца над 6 годишна възраст)*

Дозата и титрирането и при деца трябва да се определят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6 годишна възраст трябва да започне с доза от 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което се повишава на едно- или двуседмични интервали с по 0,5 до 1 mg/kg дневно, прилагани в два отделни приема. Ако детето не понася схемата на титриране, дозите може да се повишават в по-малка степен или интервалите между повишените дози могат да се удължат.

Препоръчителната начална таргетна доза за монотерапия с топирамат при деца над 6-годишна възраст е 100 mg дневно в зависимост от клиничния отговор (това е около 2 mg/kg дневно при деца на възраст 6-16 години).

**Допълваща терапия при епилепсия (парциални пристъпи със или без вторична генерализация, първично генерализирани тонично-клонични припадъци или припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut)**

*Възрастни*

Лечението трябва да започне с 25-50 mg вечер в продължение на една седмица. Съобщава се за приложение на по-ниска начална доза, но това не е системно проучвано. Впоследствие дозата трябва да се повишава на едно- или двуседмични интервали с 25-50 mg дневно и да се прилага на два отделни приема. При някои пациенти може да се постигне ефект и при дозиране веднъж дневно.

В клиничните изпитвания като допълваща терапия най-ниската ефективна доза е 200 mg. Обичайната дневна доза е 200-400 mg в два отделни приема.

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

*Педиатрична популация (деца на възраст на 2 и повече години)*

Препоръчителната обща дневна доза топирамат като допълваща терапия е приблизително 5 до 9 mg/kg в два отделни приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg (или по-малко, в границите на 1 до 3 mg/kg дневно) вечер през първата седмица, след което дозата се повишава на едно- или двуседмични интервали с по 1 до 3 mg/kg дневно (приложена в два отделни приема), за да се постигне оптимален клиничен отговор.

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

**Мигрена**

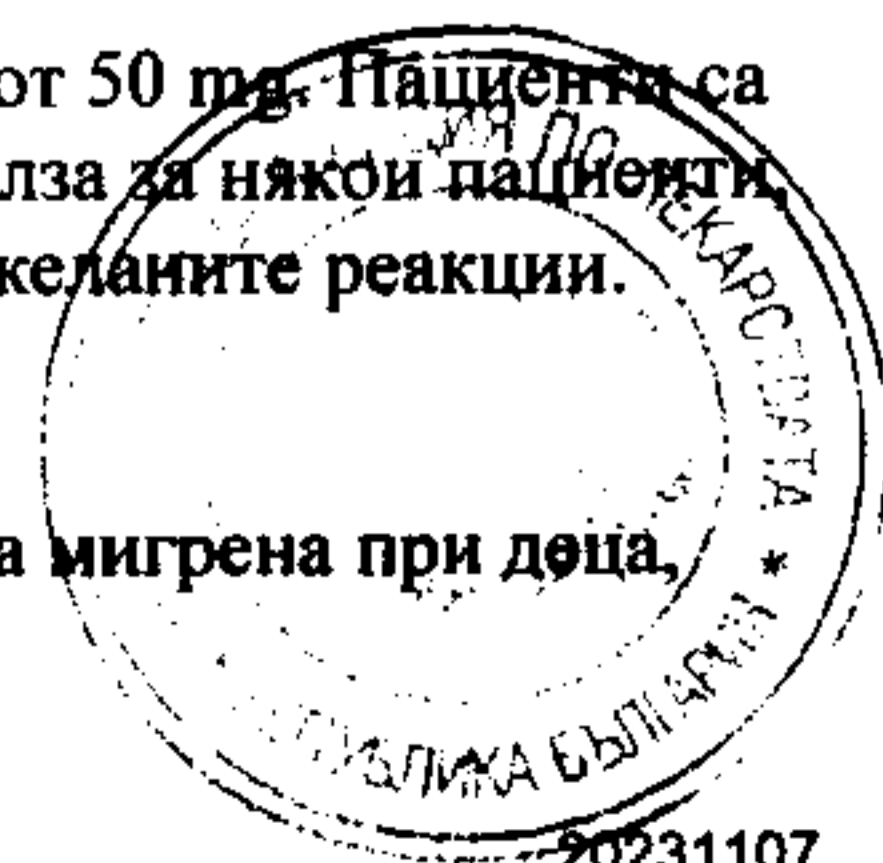
*Възрастни*

Препоръчителната обща дневна доза топирамат за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg, приложена в два отделни приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на една седмица, след което дозата се повишава с по 25 mg дневно, прилагани на едноседмични интервали. Ако пациентът не понася схемата на титриране, интервалите между коригираните дози могат да се удължат.

При някои пациенти може да се постигне ефект и при обща дневна доза от 50 mg. Пациентите са приемали и 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.

*Педиатрична популация*

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



## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Топирамат трябва да се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция ( $CL_{CR} \leq 70 \text{ ml/min}$ ), тъй като плазменият и бъбречен клирънс на топирамат са намалени. При индивиди с установено бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза. Препоръчва се половината от обичайната начална и поддържаща доза (вж. точка 5.2).

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, в дните на хемодиализата трябва да се прилага допълнителна доза топирамат, приблизително равна на половината дневна доза. Допълнителната доза се прилага на два отделни приема в началото и след края на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да бъде различна в зависимост от характеристиките на вида на диализата и на използваното диализно оборудване (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

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

### *Старческа възраст*

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

### Начин на приложение

Перорално приложение

Употребата на топирамат не се влияе от приема на храната.

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към топирамат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Профилактика на мигрена:

- по време на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).

Епилепсия:

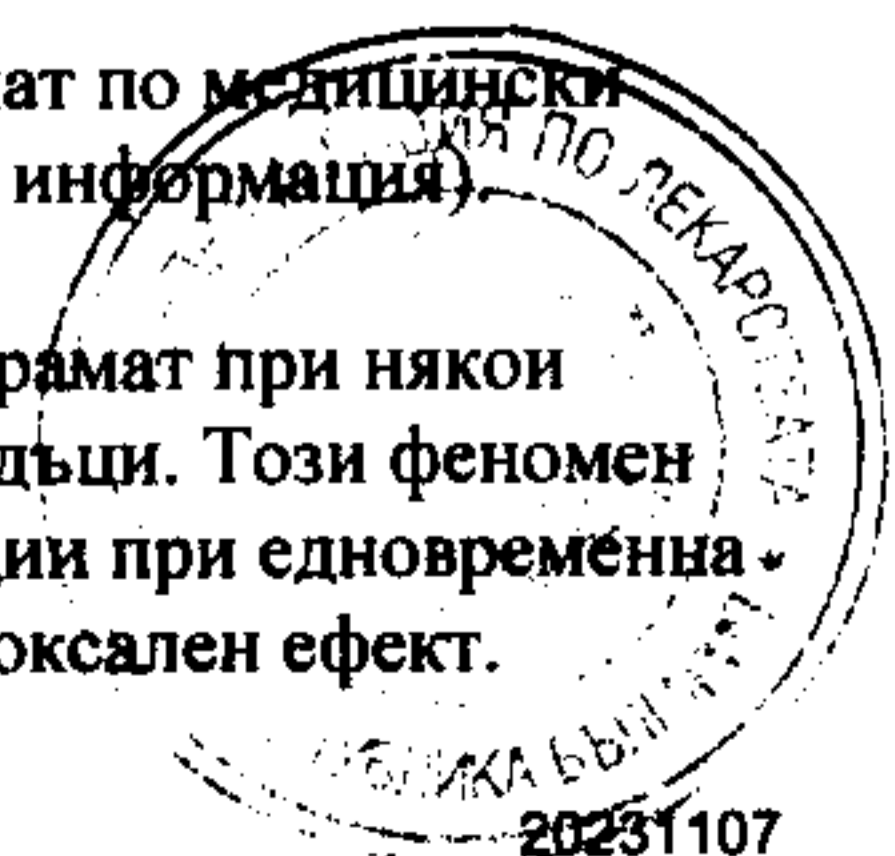
- по време на бременност, освен ако няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция. Единственото изключение е жена, за която няма подходяща алтернатива, но която планира бременност и която е напълно информирана за рисковете от приема на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).

Алергия към фъстъци или соя.

## 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 подходящо наблюдение (вж. точка 4.2 за повече информация).

Както и при други антиепилептични лекарства, така и при лечение с топирамат при някои пациенти припадъците могат да се учестят или да се появи нов вид припадъци. Този феномен може да се дължи на предозиране, понижаване на 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 упражнения или излагане на високи температури може да намали риска от сърдечно-съдови нежелани реакции, свързани с топлината (вж. точка 4.8).

#### *Олигохидроза*

При лечение с топирамат е наблюдавана олигохидроза (понижено изпотяване). По-слабо потене и хипертермия (повишаване на телесната температура) могат да се наблюдават особено при малки деца, изложени на висока външна температура.

#### *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 за различни показания се съобщава за суицидни мисли и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при топирамат.

В двойно слепи клинични изпитвания събитията, свързани със самоубийство (суицидни мисли, опити за самоубийство и самоубийство), са с честота 0,5% при лекуваните с топирамат пациенти (46 от общо 8 652 лекувани пациенти), която е почти три пъти по-висока честота в сравнение с тези, лекувани с плацебо (0,2%; 8 от общо 4 045 лекувани пациенти).

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидни мисли и поведение и трябва да се предприеме подходящо 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 суицидни мисли 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 болки 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, лекуващи се с други лекарствени продукти, които биха могли да доведат до нефролитиаза.

#### *Понижена бъбречна функция*

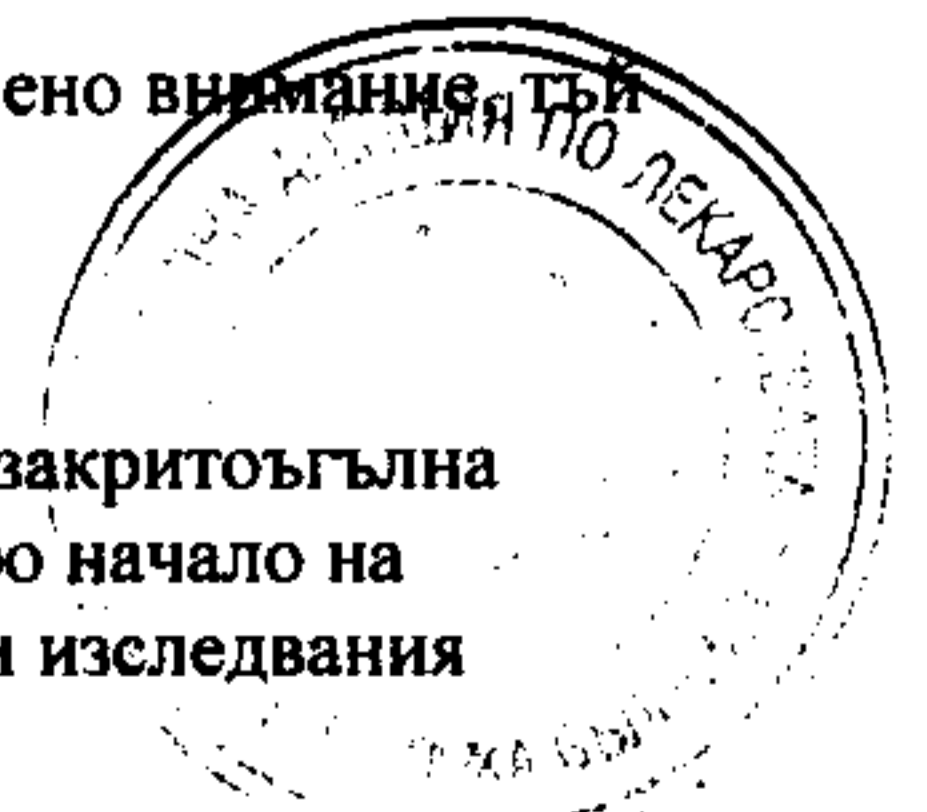
При пациенти с увредена бъбречна функция ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) топирамат трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като плазменият и бъбречният му клирънс са понижени. За по-конкретни препоръки при пациенти с понижена бъбречна функция вж. точка 4.2. *Бъбречни нарушения.*

#### *Намалена чернодробна функция*

При пациенти с увреден черен дроб топирамат трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като клирънсът на топирамат може да се понижи.

#### *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 зрителна острота и/или болка в очите. Данните от офталмологични изследвания



включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Възможно е да се наблюдава мидриаза. Този синдром може да се свърже със супрацилиарна ефузия, водеща 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 тесноъгълна глаукома, която се среща рядко при пациенти под 40 години, вторичната закритоъгълна глаукома, свързана с топирамат, се наблюдава при педиатрични пациенти, 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 от всякаква етиология може да доведе до сериозни последици, включително и до перманентна загуба на зрението.

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

#### *Дефекти в зрителното поле*

Дефекти в зрителното поле са докладвани при пациенти, приемащи топирамат, независимо от повишеното вътреочно налягане. В клиничните проучвания, повечето от тези събития са обратими след прекратяване на лечението с топирамат. Ако се появят дефекти в зрителното поле по всяко време на лечението с топирамат, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.

#### *Метаболитна ацидоза*

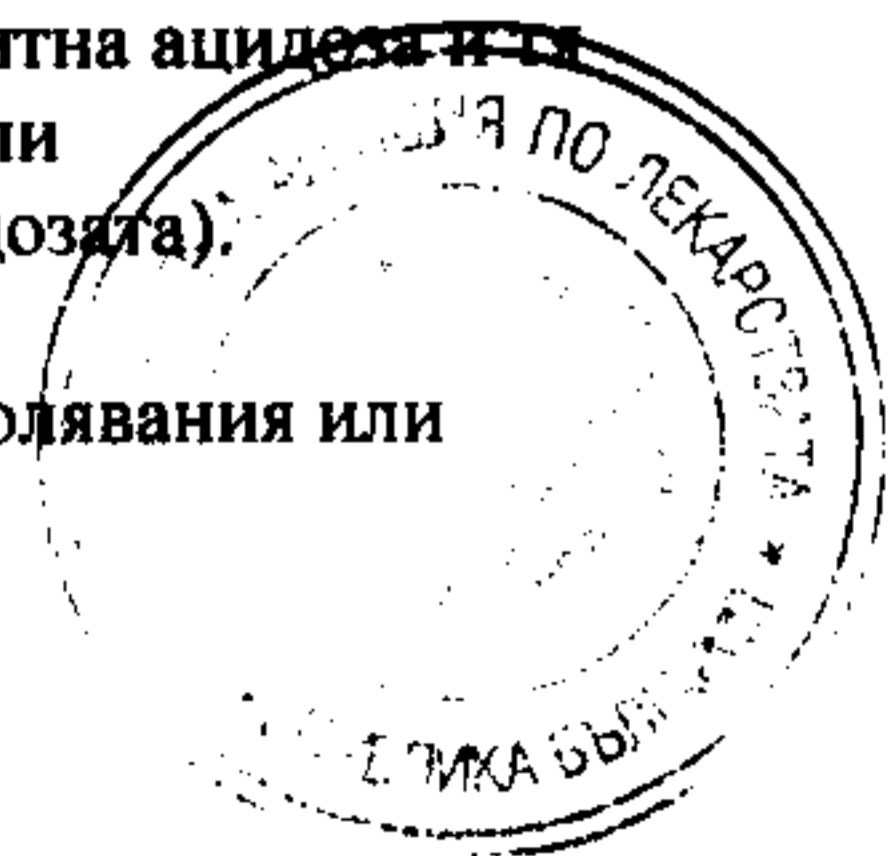
Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза без загуба на аниони (т.е. намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните референтни стойности при отсъствие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението с топирамат. Понижените стойности на серумните бикарбонати се дължи на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип понижени стойности на бикарбонатите се наблюдават в началото на лечението, въпреки че могат да се появят 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 педиатрични пациенти). В редки случаи при пациентите се наблюдават понижени 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 определени лекарствени продукти), може 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 педиатрични пациенти може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху последиците за костите не е систематично проучен при деца или възрастни.

В зависимост от основното заболяване при терапия с топирамат се препоръчва подходящо изследване, включващо определяне на стойностите на серумните бикарбонати. При поява на признаци и симптоми (напр. Кусмаулово дълбоко дишане, диспнея, анорексия, гадене, повръщане, прекомерна умора, тахикардия или аритмия), показателни за метаболитна ацидоза се препоръчва определяне на серумните бикарбонати. Ако се развие метаболитна ацидоза и тя персистира, трябва да се прецени необходимостта от понижаване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (чрез постепенно понижаване на дозата).

Топирамат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със заболявания или лечения, които са рисков фактор за възникването на метаболитна ацидоза.



### *Нарушена когнитивна функция*

Когнитивните нарушения при епилепсия са мултифакторни и могат да се дължат на основната етиология, на епилепсията или на антиепилептичното лечение. В литературата са описани случаи на когнитивни нарушения при възрастни вследствие употреба на топирамат, които изискват понижаване на дозата или прекратяване на лечението. При деца резултатите от приложението на топирамат върху когнитивната функция са недостатъчни и ефектите му в тази насока все още се нуждаят от изясняване.

### Програма за предпазване от бременност

Топирамат може да причини сериозни вродени малформации и ограничаване на растежа на фетуса, когато се прилага на бременна жена.

Някои данни предполагат повишен риск от нарушения на неврологичното развитие при деца, с експозиция на топирамат *in utero*, докато други данни не предполагат такъв повишен риск (вж. точка 4.6).

### *Жени с детероден потенциал*

Трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечение с топирамат при жени с детероден потенциал.

Пациентката трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6). Това включва необходимостта от консултация със специалист, ако жената планира бременност, за да се обсъди преминаването към алтернативно лечение преди преустановяване на контрацепцията и незабавен контакт със специалист, ако забременее или смята, че може да е бременна.

### *Деца от женски пол*

Предписващите трябва да се уверят, че родителя(ите)/лицето, което полага грижи за деца от женски пол, използващи топирамат, разбират необходимостта от контакт със специалист, след като момичето получи менархе. Тогава на пациента и родителя(ите)/лицето, което полага грижи трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно рисковете, дължащи се на експозиция на топирамат *in utero*, и необходимостта от използване на високоефективна контрацепция, веднага щом е необходимо. Необходимостта от продължаване на лечението с топирамат трябва да се преоцени, както и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

Има обучителни материали относно тези мерки, предназначени за здравни специалисти и за пациенти (или родители/лица, полагащи грижи). Ръководството за пациента трябва да се предоставя на всички жени с детероден потенциал, които използват топирамат, и на родители/лица, които полагат грижи за деца от женски пол. Заедно с опаковката на Талопам се предоставя карта на пациента.

### *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 повишен прием на храна.

### Помощни вещества

#### *Соев лецитин*

Пациентите не трябва да приемат този лекарствен продукт, ако са алергични към фъстъци или соя.

#### *Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Ефекти на топирамат върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на топирамат в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, примидон) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации в стационарно състояние. Изключение правят само отделни пациенти, при които добавянето на топирамат 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 признаци или симптоми на токсичност при пациенти, лекувани с фенитоин, трябва да бъде сигнал за мониториране на концентрациите на фенитоин.

Проучване на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показва, че добавянето на топирамат към ламотрижин не оказва ефект върху равновесната плазмена концентрация на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg дневно. Освен това не се наблюдават и промени в равновесната плазмена концентрация на топирамат както по време на, така и след прекратяване на лечението с ламотрижин (средна доза от 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).

##### Ефекти на други антиепилептични лекарствени продукти върху топирамат

Фенитоин и карбамазепин понижават плазмената концентрация на топирамат. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с топирамат може да наложи коригиране на дозата на последния. Това трябва да стане чрез титриране до клиничен ефект.

Добавянето или спирането на валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на топирамат и поради това не налага промени в дозировката на топирамат. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в таблицата по-долу:

АЕЛ, приложено едновременно с топирамат	Концентрация на АЕЛ	Концентрация на топирамат
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин (CBZ)	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотрижин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НП
Примидон	↔	НП

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

\*\* = Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти

↓ = Плазмената концентрация се понижава

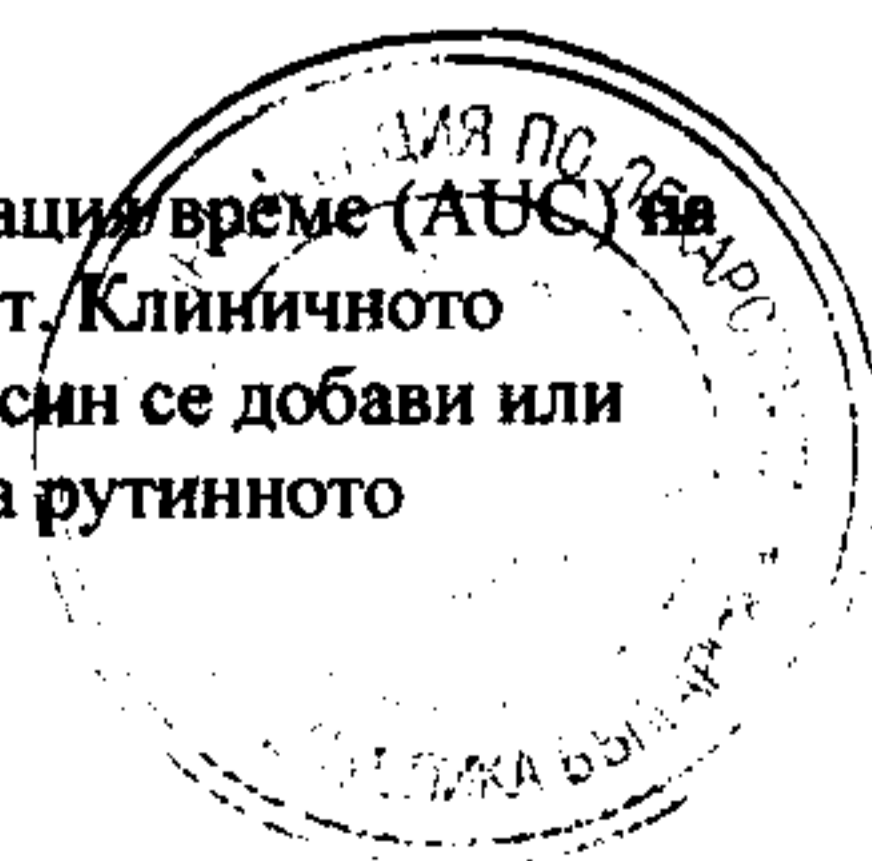
НП = Не е проучван

АЕЛ = антиепилептично лекарство

##### Други лекарствени взаимодействия

###### Дигоксин

При проучване с еднократна доза, площта под кривата плазмена концентрация време (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12% при едновременно лечение с топирамат. Клиничното значение на това наблюдение не е установено. Когато към терапия с дигоксин се добави или прекрати лечение с топирамат, трябва да се обърне специално внимание на рутинното мониториране на серумния дигоксин.





### *ЦНС депресанти*

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

### *Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)*

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

### *Системни хормонални контрацептиви*

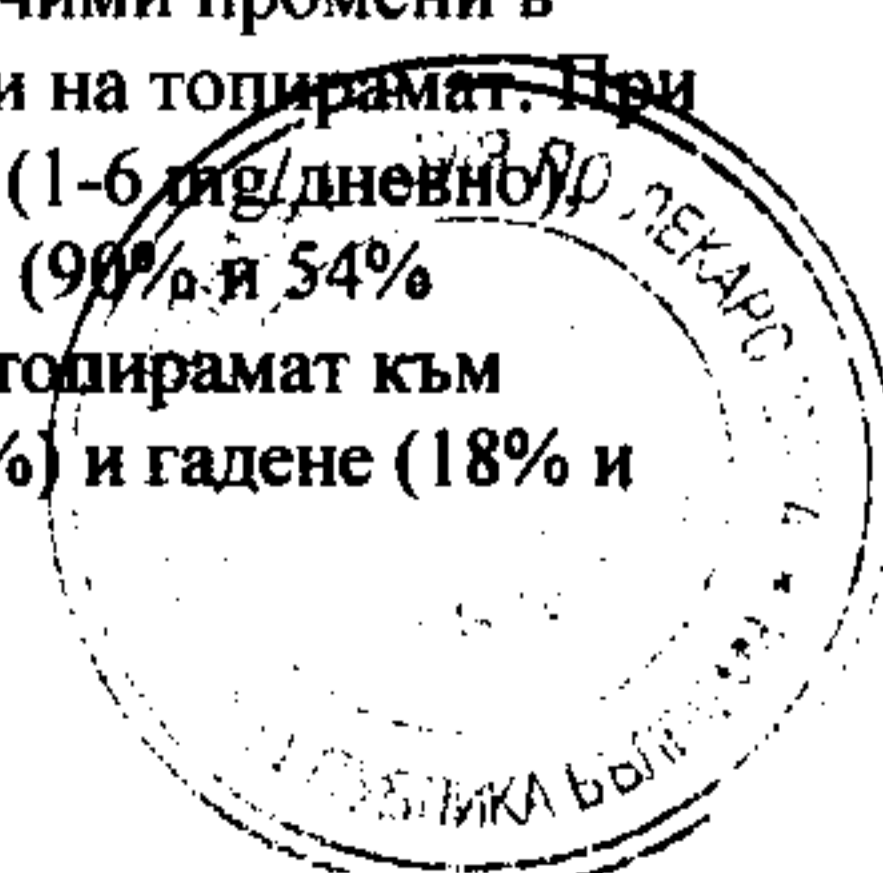
В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложена комбинация от перорален контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (NET) и 35 µg етинилестрадиол (ЕЕ), топирамат, приеман в отсъствие на други лекарства в дози от 50 до 200 mg дневно, не се свързва 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 е приеман като допълваща терапия при пациенти с епилепсия на лечение с валпроева киселина. И в двете изпитвания топирамат (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). Клиничното значение на наблюдаваните промени не е известно. Трябва да се има предвид възможността за намалена контрацептивна ефективност и повишено интерменструално кървене при пациентки, приемащи системни хормонални контрацептиви с Талопам. Пациентките трябва да бъдат помолени да съобщават за всяка промяна в техния цикъл. Контрацептивната ефикасност може да бъде намалена дори при липса на интерменструално кървене. Жените, които използват системни хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват и бариерен метод.

### *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. Стойностите на литий трябва да се проследяват при едновременно приложение с топирамат.

### *Рисперидон*

Проучванията на взаимодействието лекарство-лекарство, проведени с еднократни дози при здрави доброволци и многократни дози при пациенти с биполарно разстройство, дават сходни 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 дневни 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 54% съответно). Най-често съобщаваните нежелани реакции 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  $C_{max}$  на топирамат се увеличава с 27%, а AUC с 29%, когато към него се добави HCTZ. Клиничното значение на тези промени не е установено. 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 в нивото на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, което е по-високо при едновременното им приложение.

### *Метформин*

При проучване на взаимодействието лекарство-лекарство, 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  $C_{max}$  на метформин и средната  $AUC_{0-12h}$  се увеличават съответно с 18% и 25%, докато средното  $CL/F$  намалява с 20%, когато метформин се прилага заедно с топирамат. Топирамат не повлиява  $t_{max}$  на метформин. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е установено. Пероралният плазмен клирънс на топирамат намалява при едновременно приложение с метформин. Степента на промяна в клирънса не е известна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е установено. Когато топирамат 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  $AUC_{t,ss}$  на пиоглитазон без промяна на  $C_{max,ss}$ . Това откритие няма статистическо значение. Освен това се наблюдават 13% и 16% намаление съответно на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$  на активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$  на активния кетометаболит. Клиничното значение на тези открития не е установено. Когато топирамат се добави към терапия с пиоглитазон или пиоглитазон 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.

### *Глибурид*

При проучване на взаимодействието лекарство-лекарство, 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  $AUC_{24}$  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 с 13% и 15% съответно. 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

### Лекарствени продукти, предразполагащи към нефролитиаза

Топирамат, прилаган едновременно с други средства, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. При лечение с топирамат подобни продукти 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 хиперамониемия със или без енцефалопатия при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложени самостоятелно. В много от случаите симптомите и признаците отшумяват след спирането на един от лекарствените продукти. Тази нежелана реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие. Не е установена връзка между хиперамониемията и монотерапията с топирамат или едновременното лечение с други антиепилептици.

Хипотермия, дефинирана като непреднамерено понижаване на температурата на тялото под 35°C е докладвана при едновременно приложение на топирамат и валпроева киселина, със или без наличие на хиперамониемия. Това нежелано събитие при пациенти, приемащи едновременно топирамат и валпроат може да възникне след началото на терапията с топирамат или след повишаване на дневната доза на топирамат.

### Допълнителни фармакокинетични проучвания на лекарствени взаимодействия

Проведени са клинични изпитвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други лекарства. Промените в  $C_{max}$  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 в първата колона след добавянето 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*	Концентрация на топирамат <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ 20% увеличение на $C_{max}$ и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (перорално и подкожно)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропанолол	↔ 17% увеличение на $C_{max}$ на 4-ОН пропранолол (ТРМ 50 mg на всеки 12 часа)	9% и 16% увеличение на $C_{max}$ , 9% и 17% увеличение на AUC (респективно 40 и 80 mg пропранолол на всеки 12 часа)
Суматриптан (перорално и подкожно)	↔	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 (TRM 50 mg на всеки 12 часа) <sup>6</sup>	↔
------------	-----------------------------------------------------------------	---

<sup>a</sup> % стойности са промените в средните  $C_{max}$  и AUC при лечението в сравнение с монотерапия  
↔ = липса на ефект върху  $C_{max}$  и AUC ( $\leq 15\%$  промяна) на основното съединение

НП = не е проучено

\* ДЕА = дезацетилдилтиазем, ДЕМ = N-деметилдилтиазем

<sup>6</sup> AUC на флунаризин се увеличава с 14% при пациенти, приемащи флунаризин самостоятелно. Увеличената експозиция може да се обясни с кумулиране до достигането на стационарно състояние.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

*Риск, свързан с епилепсия и антиепилептични лекарства (АЕЛ) като цяло*

Специални съвети относно потенциалните рискове за фетуса, причинени както от пристъпи, така и от антиепилептично лечение, трябва да се дават на жени с детероден потенциал и особено на жени, планиращи бременност, и жени, които са бременни. Необходимостта от лечение с АЕЛ трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. При жени, лекувани за епилепсия, трябва да се избягва внезапното прекъсване на лечението с АЕЛ, тъй като това може да доведе до внезапни пристъпи, които могат да имат сериозни последици за жената и фетуса. Монотерапията трябва да се предпочита винаги, когато е възможно, тъй като терапията с множество АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от съответните антиепилептици.

*Риск, свързан с топирамат*

Топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3). При плъхове топирамат преминава плацентарната бариера.

При хора топирамат преминава през плацентата и са съобщени подобни концентрации в пъпната връв и кръвта на майката.

Клиничните данни от регистри на бременността показват, че кърмачета с експозиция *in utero* на монотерапия с топирамат имат:

Големи вродени малформации и ограничаване на растежа на плода

- Повишен риск от вродени малформации (особено цепка на устната/небцето, хипоспадия и аномалии, включващи различни телесни системи) след експозиция през първия триместър. Данните от регистъра на бременността при антиепилептични лекарства в Северна Америка (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3 пъти по-висока честота на големи вродени малформации (4,3%) в сравнение с референтна група, която не приема АЕЛ (1,4%). Данни от обсервационно проучване по регистър въз основа на популацията от скандинавските страни показват 2 до 3 пъти по-висока честота на големи вродени малформации (до 9,5 %) в сравнение с референтна група, която не приема АЕЛ (3,0 %). В допълнение данните от други проучвания показват, че в сравнение с монотерапията съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ в комбинирана терапия. Съобщава се, че рискът зависи от дозата; ефекти са наблюдавани при всички дози. При жени, лекувани с топирамат, които са имали дете с вродена малформация, изглежда има повишен риск от малформации при последващи бременности, при експозиция на топирамат.
- По-висока честота новородени с ниско тегло при раждане (<2 500 грама) в сравнение с референтна група.
- Повишена честота на новородени, малки за гестационната си възраст (small for gestational age, SGA; дефинирано като тегло при раждане под 10-ия перцентил, коригирано за гестационна възраст, стратифицирано по пол). В регистъра на бременността при антиепилептични лекарства в Северна Америка рискът от SGA при деца на жени, получаващи топирамат, е 18 % в сравнение с 5 % при деца на жени без епилепсия, които не получават АЕЛ. Дългосрочните последици от SGA находките не могат да бъдат определени.

### Нарушения на неврологичното развитие

- Данни от две обсервационни проучвания по регистър въз основа на популацията, предприети при почти един и същи набор от данни от скандинавските страни, предполагат, че може да има 2 до 3 пъти по-висока честота на разстройства от аутистичния спектър, интелектуални затруднения или хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието (ADHD) при почти 300 деца на майки с епилепсия, с експозиция на топирамат *in utero*, в сравнение с деца на майки с епилепсия, които не са били с експозиция на АЕЛ. Трето обсервационно кохортно проучване от САЩ не предполага повишена кумулативна честота на тези резултати до 8-годишна възраст при приблизително 1 000 деца на майки с епилепсия, с експозиция на топирамат *in utero*, в сравнение с деца на майки с епилепсия, които не са били с експозиция на АЕЛ.

### Показание епилепсия

- Топирамат е противопоказан по време на бременност, освен ако няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете от употребата на топирамат по време на бременност. Това включва обсъждане на рисковете за бременността от неконтролирана епилепсия.
- Ако една жена планира да забременее, трябва да се положат усилия за преминаване към подходящо алтернативно лечение, преди да се прекрати контрацепцията.
- Ако една жена забременее, докато приема топирамат, тя трябва незабавно да бъде насочена към специалист, за да се преоцени лечението с топирамат и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.
- Ако топирамат се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде насочена към специалист за оценка и консултация относно експозицията при бременност. Трябва да се извършва внимателно пренатално наблюдение.

### Показание профилактика на мигрена

Топирамат е противопоказан при бременност (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Жени с детероден потенциал (всички показания)

Топирамат е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция. Единственото изключение е жена с епилепсия, за която няма подходяща алтернатива, но която планира бременност и която е напълно информирана за рисковете от приема на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6). Трябва да се използва поне един високоефективен метод за контрацепция (като вътрематочно устройство) или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5) по време на лечението и най-малко 4 седмици след спиране на лечението с Талолам.

Трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности при жени с детероден потенциал.

Трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечение с топирамат при жени с детероден потенциал.

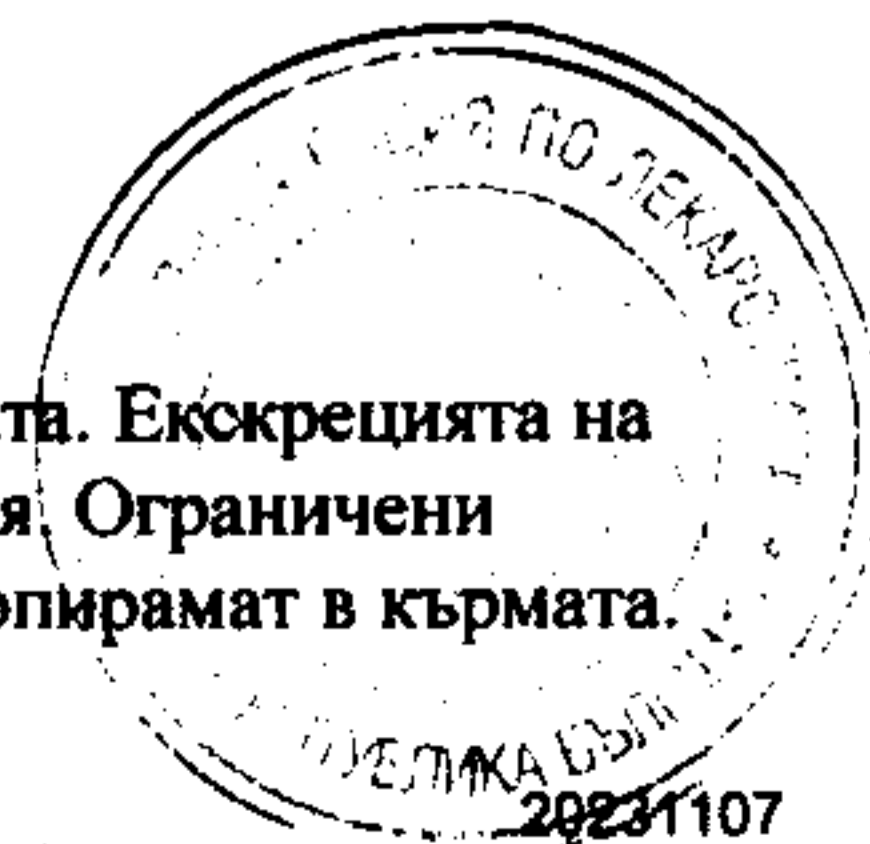
Пациентката трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност. Това включва необходимостта от консултация със специалист, ако жената планира бременност и незабавен контакт със специалист, ако забременее или смята, че може да е бременна и приема топирамат.

При жени с епилепсия трябва също да се имат предвид рисковете за бременността от неконтролирана епилепсия (вж. точки 4.3 и 4.4).

За деца от женски пол (вж. точка 4.4).

### Кърмене

Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в кърмата при хора не е изследвана в контролирани проучвания. Ограничени наблюдения при пациентки предполагат висока степен на екскреция на топирамат в кърмата.



Ефектите, наблюдавани при естествено хранени новородени/кърмачета на лекувани майки, включват диария, сънливост, раздразнителност и недостатъчно наддаване на тегло. Поради това трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапия с топирамат, като се вземе предвид ползата от лекарствения продукт за майката (вж. точка 4.4).

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

Топирамат оказва незначително или умерено влияние 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.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на топирамат е определена от база данни на клинични изпитвания с 4 111 пациенти (3 182 на топирамат и 929 на плацебо), взели участие в 20 двойно-слепи изпитвания и съответно 2 847 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 Lennox-Gastaut, монотерапия за ново- или наскоро диагностицирани случаи на епилепсия и профилактика на мигрена. Голяма част от нежеланите 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:

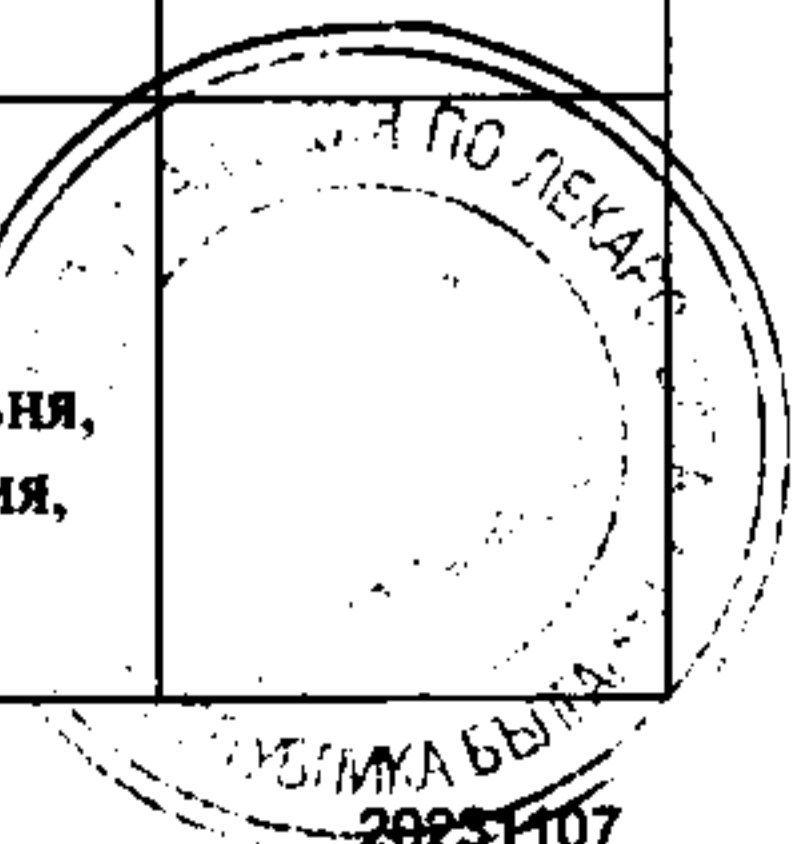
Най-често срещаните нежелани реакции (с честота > 5% и повече в сравнение с наблюдаваните при плацебо по най-малко едно показание в двойно слепи контролирани проучвания с топирамат) са: анорексия, намален апетит, брадикардия, депресия, нарушена способност за изразяване, безсъние, нарушена координация,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

#### Списък на нежеланите реакции

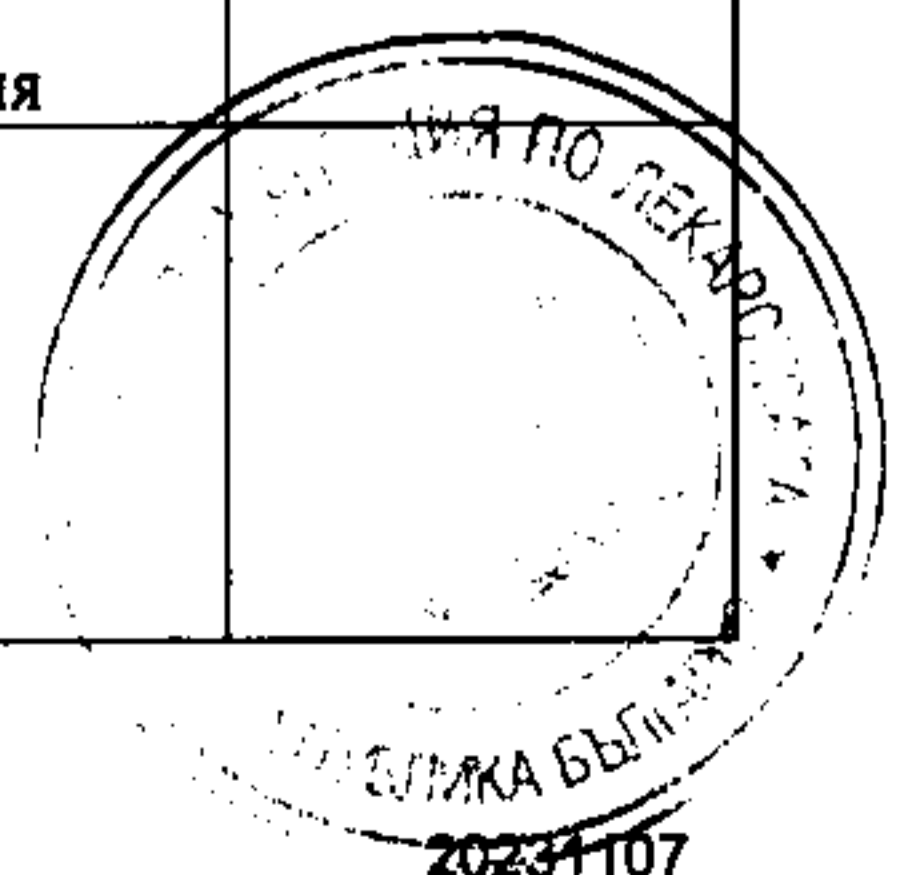
Нежеланите реакции, определени в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит (отбелязани със \*) са представени по-долу. Честотата на нежеланите реакции е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Назо-фарингит*				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, еозинофилия	Неутропения*	
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			Алергичен оток*, конюнктивален едем*

Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, намален апетит	Метаболитна ацидоза, хипокалиемия, повишен апетит, полидипсия	Хиперхлоремична ацидоза	
Психични нарушения	Депресия	Брадикардия, инсомния, нарушение на способността за изразяване, безпокойство, състояние на обърканост, дезориентация, агресия, промени в настроението, възбуда, колебания в настроението, потиснатост, 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, безсъние в началото на съня, изравнен афект, абнормно мислене, загуба на либидо, вялост, безсъние в средната част на съня, разсеяност, ранно събуждане, паническа реакция, повишено настроение	Мания, паническо разстройство, чувство на отчаяние*, хипомания	
Нарушения на нервната система	Парестезия, сомнолентност, замаяност	Нарушено внимание, смущения в паметта, амнезия, когнитивни нарушения, психични	Потиснато ниво на съзнание, гранд мал конвулсии, увреждане на зрителното	Апраксия, нарушен циркаден ритъм на съня, хиперестезия, хипосмия, аносмия,	

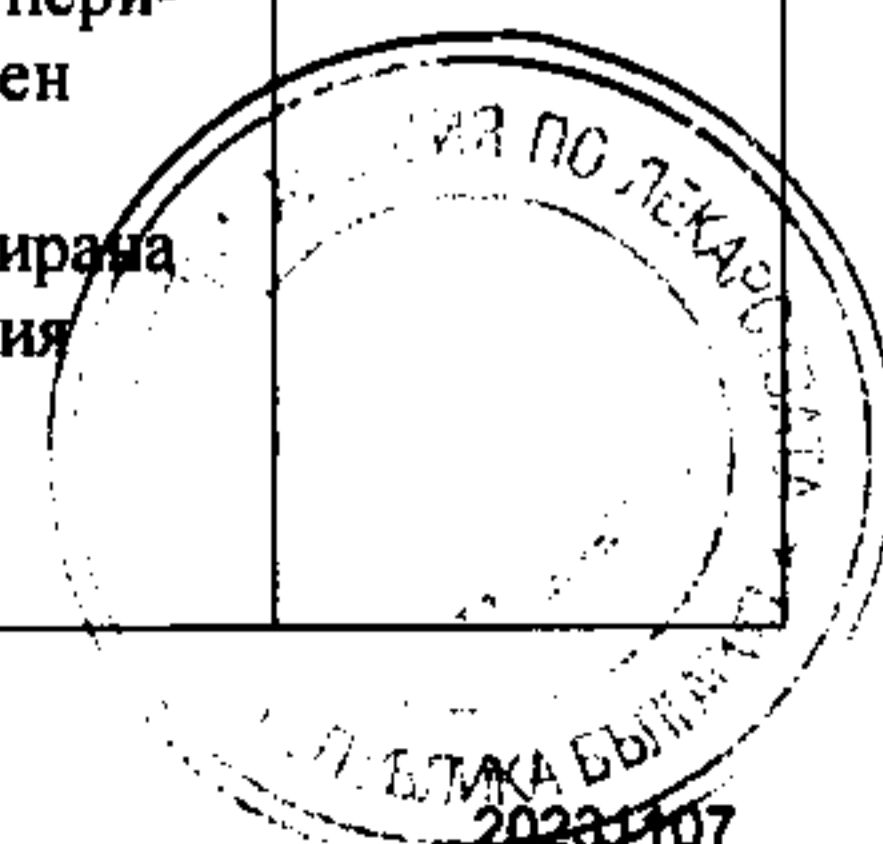


		увреждания, нарушени психомоторни умения, конвулсии, нарушена координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дизгеузия, нарушено равновесие, дизартрия, интенционен тремор, седиране	поле, комплексни парциални пристъпи, нарушен говор, психомоторна хипер-активност, синкоп, нарушена сетивност, саливация, хиперсомния, афазия, репетитивна реч, хипокинезия, дискинезия, постурална замаяност, некачествен сън, чувство на парене, загуба на сетивност, паросмия, церебеларен синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, тремавост, аура, агеузия, дисграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп, дистония, изтръпване	есенциален тремор, акинезия, нереагиране при стимули	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, диплопия, нарушено зрение	Намалена зрителна острота, скотома, миопия*, абнормно усещане в окото*, сухота в очите, фотофобия, блефароспазъм, засилена лакримация, фотопсия, мидриаза, пресбиопия	Слепота на едното око, преходна слепота, глаукома, нарушена акомодация, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на клепачите*, кокоша слепота, амблиопия	Закрито-ъгълна глаукома*, макулопатия*, затруднено движение на очите*, увеит, оток на конюнктивата*
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж, тинитус, болки в ушите	Глухота, едностранна глухота, невро-сензорна глухота, дискомфорт в		





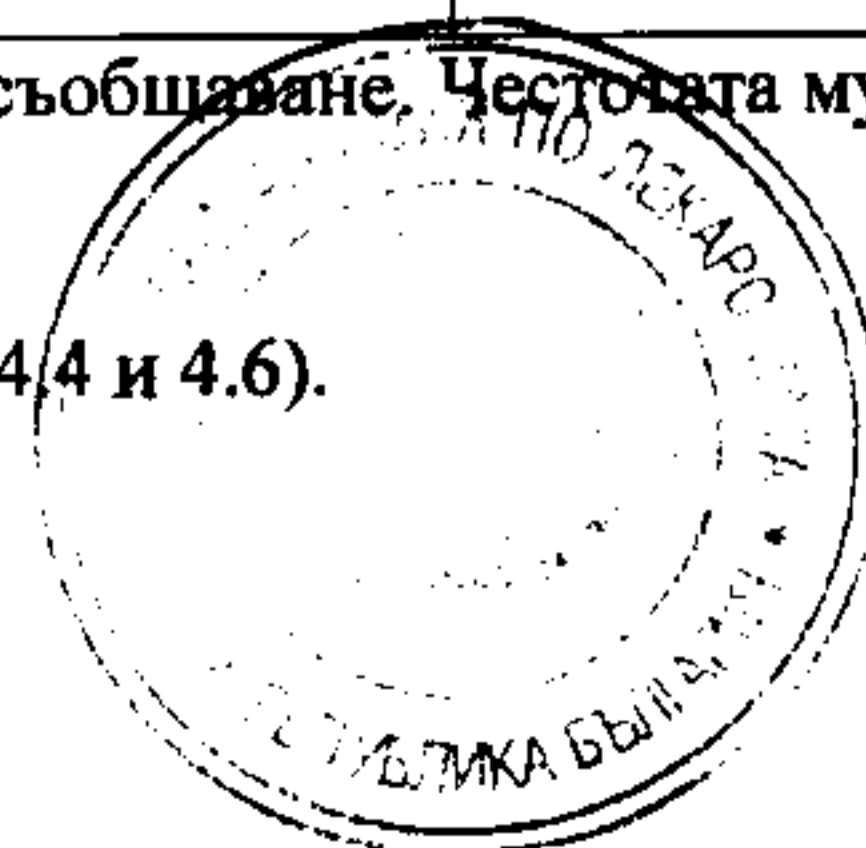
			ушите, нарушен слух		
Сърдечни нарушения			Брадикардия, синусова брадикардия, палпитации		
Съдови нарушения			Хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, горещи вълни	Феномен на Raynaud	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, назална конгестия, ринорея, кашлица*	Диспнея при физически усилия, параназална синусова свръх- секреция, дисфония		
Стомашно- чревни нарушения	Гадене, диария	Повръщане, запек, болки в горната част на корема, диспепсия, болки в областта на корема, сухота в устата, стомашен дискомфорт, орална парестезия, гастрит, коремен дискомфорт	Панкреатит, флатуленция, гастро- езофагеална рефлуксна болест, болки в долната част на корема, орална хипоестезия, гингивално кървене, подуване на корема, епигастрален дискомфорт, абдоминална чувствител- ност, повишено слюно- отделяне, болки в устата, лош дъх, глосодиния		
Хепатобилиарни нарушения				Хепатит, Чернодробна недостатъч- ност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, обрив, пруритус	Анхидроза, фациална хипоестезия, уртикария, 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, пери- орбитален оток*, локализирана уртикария	Токсична епидер- мална некролиза*



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, мускулни спазми, миалгия, мускулни конвулсии, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в областта на гърдите	Оток на ставите*, мускулно-скелетна скованост, болки в слабините, умора на мускулите	Дискомфорт на крайниците*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза, полакиурия, дизурия	Камъни в пикочните пътища, уринарна инконтиненция, хематурия, инконтиненция, позиви за уриниране, бъбречни колики, болки в бъбреците	Камъни в пикочните пътища, ренална тубулна ацидоза*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Пирексия, астения, раздразнителност, нарушена походка, абнормни усещания, неразположение	Хипертермия, жажда, грипоподобно състояние*, забавени движения, студени крайници, чувство на опиянение, чувство на нервност	Отичане на лицето, калциноза	
Изследвания	Намалено тегло	Увеличено тегло*	Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походка, понижен брой на левкоцитите, повишени стойности на чернодробните ензими	Понижени стойности на бикарбонати в кръвта	
Социални предпоставки			Неспособност за учене		

\* посочено като нежелани реакции при постмаркетингово спонтанно съобщаване. Честотата му е изчислена на базата на данни от клинични изпитвания.

Вродени малформации и ограничения на феталния растеж (вж. точки 4.4 и 4.6).



## Педиатрична популация

Нежеланите реакции, които се съобщават по-често ( $\geq 2$  пъти) при деца, отколкото при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания са:

- Понижен апетит
- Повишен апетит
- Хиперхлоремична ацидоза
- Хипокалиемия
- Абнормно поведение
- Агресия
- Апатия
- Начално безсъние
- Суицидна идеация
- Затруднена концентрация
- Летаргия
- Нарушен циркаден ритъм на съня
- Некачествен сън
- Засилена лакримация
- Синусова брадикардия
- Необичайни усещания
- Нарушения в походката

Нежеланите реакции, съобщавани при деца, но не и при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания, са:

- Еозинофилия
- Психомоторна хиперактивност
- Световъртеж
- Повръщане
- Хипертермия
- Пирексия
- Неспособност за учене

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

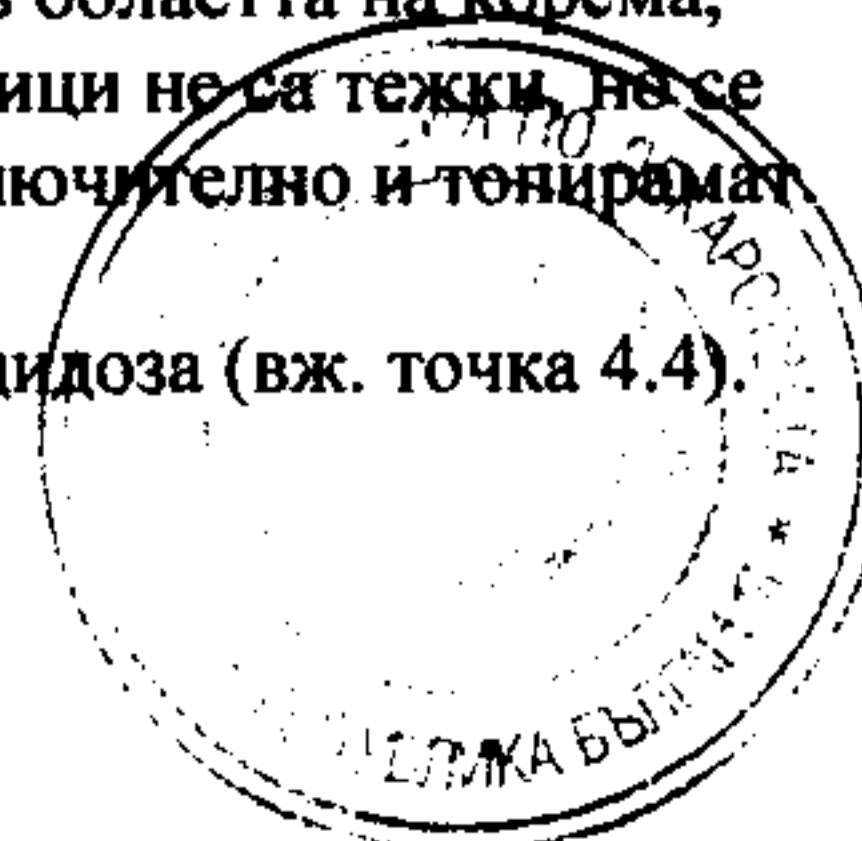
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9. Предозиране**

### Признаци и симптоми

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

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



## Лечение

При остро предозирание 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: антиепилептици, други антиепилептици, антимигренозни средства, АТС код: N03AX11

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Топирамат се класифицира като сулфамат-субституиран монозахарид. Точният механизъм, чрез който топирамат оказва 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.

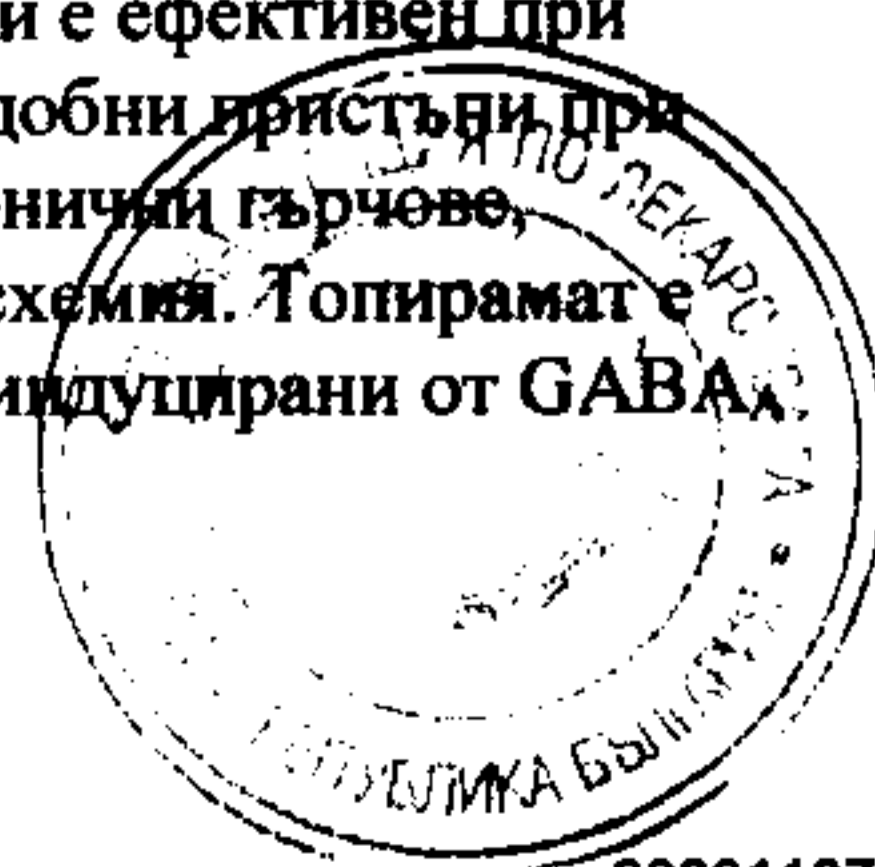
Акционните потенциали, предизвикани многократно при продължителна деполяризация на невроните, се блокират от топирамат в зависимост от времето, което предполага блокиране на натриевите канали, зависещо от състоянието. Топирамат повишава честотата, с която гама-аминобутирата (GABA) активира GABA<sub>A</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 ( $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4 пропионова киселина), подтип на възбудните 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  $\mu$ M до 200  $\mu$ M, с минимална активност, наблюдавана от 1  $\mu$ M до 10  $\mu$ M.

Освен това топирамат потиска някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слаб отколкото наблюдавания 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.



Проучванията върху мишки, приемащи едновременно топирамат и карбамазепин или фенобарбитал, показват синергична антиконвулсивна дейност, докато комбинацията му 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.

#### Абсансни гърчове

Проведени са две малки проучвания с по едно рамо при деца на възраст 4-11 години (CAPSS-326 и TOPAMAT-ABS-001). В едното са участвали 5 деца, а в другото – 12, преди да бъде преждевременно прекратено поради липса на терапевтичен отговор. Дозите, използвани в проучванията, са до приблизително 12 mg/kg в проучване TOPAMAT-ABS-001 и максимумът на по-малката доза от 9 mg/kg дневно или 400 mg дневно в проучване CAPSS-326. Тези проучвания не предоставят достатъчно доказателства, за да се направи заключение относно ефикасността или безопасността в педиатричната популация.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

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 лекарствено метаболизиращите ензими, може да се приема без оглед на храненето и не е необходимо рутинно проследяване на плазмените концентрации на топирамат. В клиничните изследвания 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 доброволци средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) от 1,5  $\mu\text{g/mL}$  се достига в рамките на 2 до 3 часа ( $T_{max}$ ).

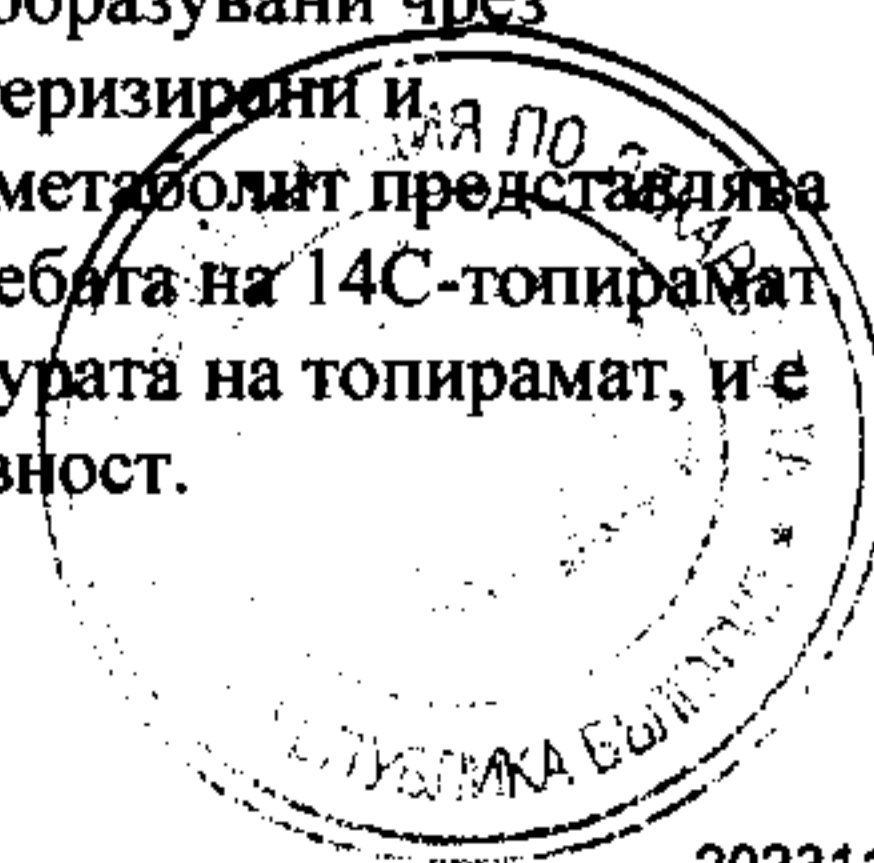
Проучвания на радиоактивността в урина показват, че средната степен на абсорбция при перорална доза 100 mg  $^{14}\text{C}$ -топирамат е не по-малко от 81%. Не се наблюдава клинично значим ефект на храната върху бионаличността на топирамат.

#### 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  $\mu\text{g/mL}$ . 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 1 200 mg. Наблюдава се зависимост между обема на разпределение и пола. Стойностите при жените са около 50% от тези при мъжете и това се свързва с по-високия процент на мастите в организма на жените и няма клинични последици.

#### Биотрансформация

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  $^{14}\text{C}$ -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 непроменен топирамат и неговите метаболити е чрез бъбреците (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от дозата на 14С-топирамат се екскретира непроменена в урината в рамките на 4 дни. След дозиране два пъти на ден с 50 mg и 100 mg топирамат средният бъбречен клирънс е приблизително 18 ml/min и 17 ml/min съответно. 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 е от 20 до 30 ml/min при хора след перорално приложение.

### Линейност/нелинейност

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 повърхността под кривата на плазмената концентрация/време нараства пропорционално с увеличение 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 на полуживот е приблизително 21 часа.

### Употреба с други антиепилептични лекарства

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.

### Бъбречно увреждане

Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат намаляват при пациенти с умерено и тежко увредена бъбречна функция ( $CLCR \leq 70 \text{ ml/min}$ ), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в крайния стадий на бъбречното 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 такива с нормална бъбречна функция. В допълнение, на пациентите с бъбречно увреждане ще е необходимо по-дълго време за достигане на стационарни нива при всяка доза. При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се препоръчва половината от обичайната начална и поддържаща доза.

Топирамат ефективно се отстранява от плазмата с хемодиализа. По-продължителен период на хемодиализа може да предизвика понижаване на концентрацията на топирамат, необходима за поддържане на антиепилептичния ефект. За предпазване от бързо понижаване на плазмената концентрация на топирамат по време на хемодиализата може да е необходима допълнителна доза топирамат. При конкретно адаптиране на дозата трябва да се вземе предвид:

1) времетраенето на диализния период, 2) нивото на изчистване на използваната диализна система, 3) ефективния бъбречен клирънс на топирамат при пациента, който е на хемодиализа.

### Чернодробно увреждане

Плазменият клирънс на топирамат намалява средно с 26% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Ето защо, топирамат трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

### Пациенти в старческа възраст

Плазменият клирънс на топирамат остава непроменен при пациенти в старческа възраст, при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване.



### Педиатрична популация (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 дозата. Децата обаче имат по-висок клирънс и по-къс елиминационен полуживот. Следователно плазмените концентрации на топирамат за една и съща доза 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 бащината 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 от 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/или 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.

Тератогенните 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.

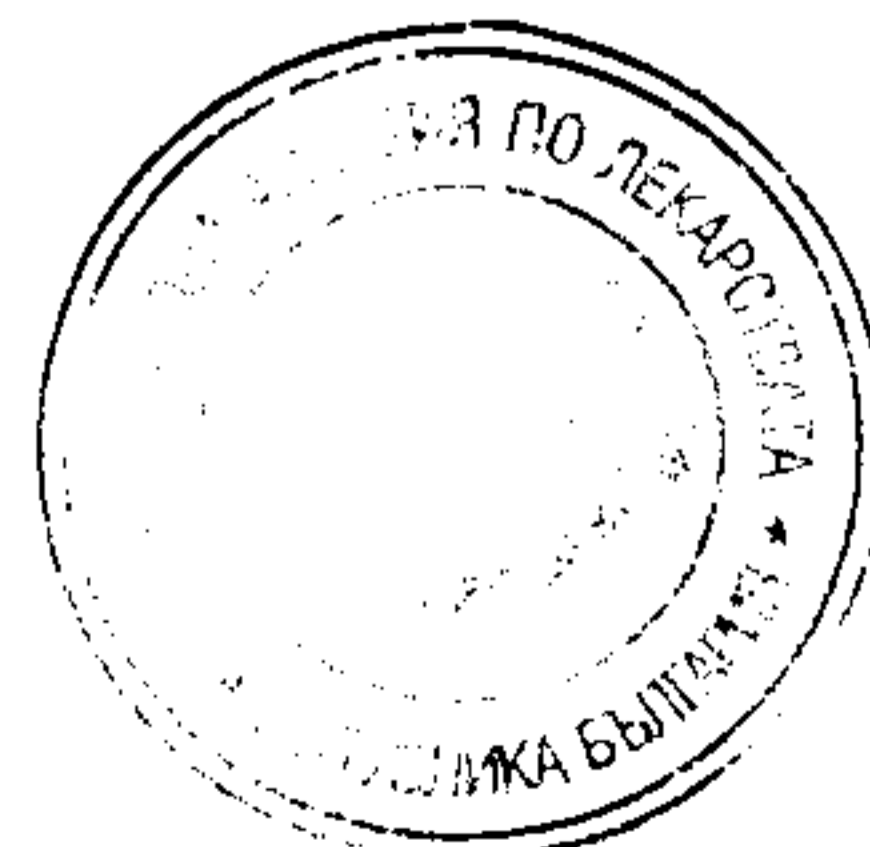
Дневният перорален прием на топирамат при млади плъхове в дози от до 300 mg/kg дневно през периода на подрастване, съответстващ на ранно детство, детство и юношество, води до токсичност, подобна на тази при възрастните индивиди (намалена консумация на храна със забавено покачване на теглото, централобуларна 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**

Манитол  
Прежелатинизирано нишесте  
Микрокристална целулоза  
Колоиден, безводен силициев диоксид  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат



*Филмово покритие за Талолам 50 mg - Opadry II yellow, 85G32312*

Поливинилов алкохол

Талк

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Лецитин (Соя) (E322)

Жълт железен оксид (172)

*Филмово покритие за Талолам 100 mg - Opadry II yellow, 85G32313*

Поливинилов алкохол

Талк

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Лецитин (Соя) (E322)

Жълт железен оксид (172)

## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3. Срок на годност**

3 години

## **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

## **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистер Al/Al фолио:

По 14 броя таблетки в блистер, по 2 блистера (28 таблетки) в кутия;

По 10 броя таблетки в блистер, по 3 блистера (30 таблетки) в кутия.

Полиетиленова бутилка от HDPE:

HDPE бутилка с PP капачка на винт и вграден сушител.

По 28 броя таблетки в полиетиленова бутилка, по 1 бутилка в кутия;

По 30 броя таблетки в полиетиленова бутилка, по 1 бутилка в кутия.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

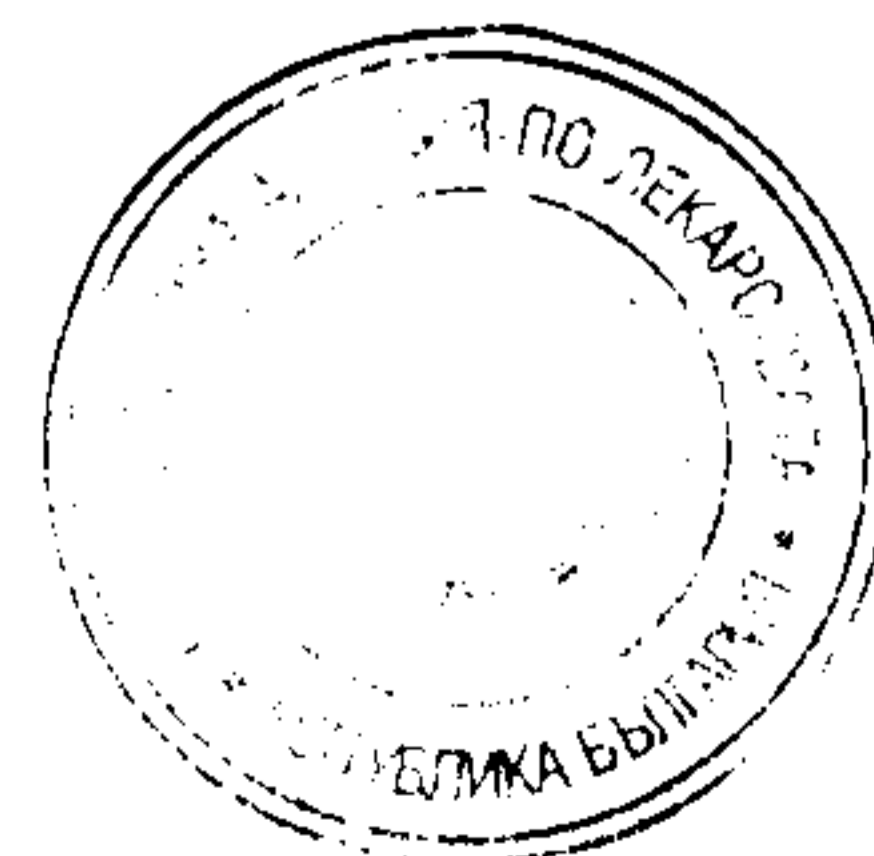
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София

България





**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Талопам 50 mg таблетки - рег. № 20070026  
Талопам 100 mg таблетки - рег. № 20070027

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

Дата на първо разрешаване: 10.04.2007 г.  
Дата на последно подновяване: 27.06.2012 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

