

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Луситракс 50 mg филмирани таблетки

Lusitrax 50 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа: 50 mg топирамат

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 57, 86 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Жълти, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

Допълваща терапия за деца на възраст 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 Луситракс е показан за профилактика на мигренозно главоболие след внимателна оценка на възможните алтернативни терапевтични възможности. Луситракс не е предназначен за лечение на остри мигренозни пристъпи.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### 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 увеличаване зависят от клиничната картина.

Луситракс е наличен като филмирани таблетки. Препоръчва се филмираните таблетки да не се разчупват.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... <b>20100735</b> .....
Разрешение № <b>11-23230</b> , <b>22-08-2013</b>
Одобрение № .....



Не се налага мониториране на плазмените концентрации на топирамат, за да се оптимизира терапията с Луситракс. В редки случаи добавянето на Луситракс към схемата на лечение с фенитоин може да наложи коригиране на дозата фенитоин с цел да се постигне оптимален клиничен резултат.

Добавянето или спирането на лечение с фенитоин или карбамазепин при провеждане на допълваща терапия с Луситракс може да наложи коригиране на дозата на Луситракс.

Употребата на Луситракс не се влияе от храната.

При пациенти с или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични средства, включително и топирамат, трябва да се прекрати 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 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 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 Луситракс (топирамат), ако за това има клинични показания.

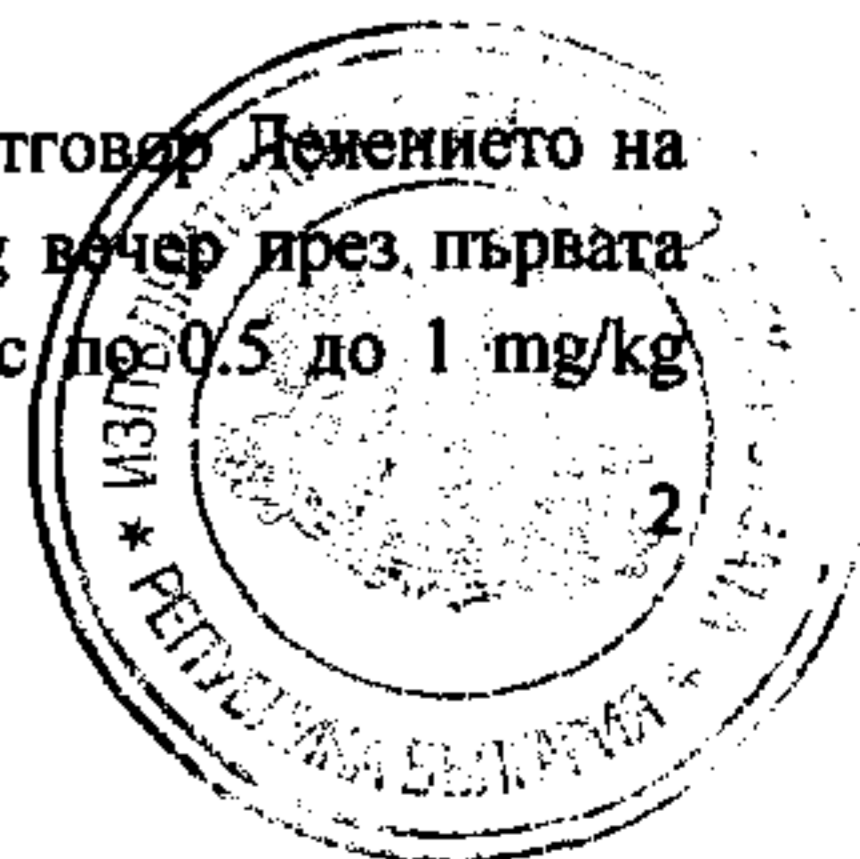
#### *Възрастни пациенти*

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 дозиране, дозите може да се покачват по-слабо или интервалите между увеличените дози може да се удължат.

Препоръчаната началната таргетна доза топирамат като монотерапия при възрастни е 100 mg дневно до 200 mg дневно в 2 отделни приема. Препоръчаната максимална дневна доза е 500 mg дневно в 2 отделни приема. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапията с топирамат в дози от 1000 mg дневно. Препоръките за дозиране са приложими за всички възрастни, включително и стари хора, при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване.

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

Дозата и титрирането ѝ при деца трябва да се ръководят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6 годишна възраст следва да започне с доза от 0.5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което се увеличава 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 покачват по-слабо или интервалите между увеличените дози 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 mg/kg дневно при деца 6-16 години).

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

#### *Възрастни пациенти*

Лечението следва 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 увеличава 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 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 стари хора, при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване (виж точка 4.4).

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

Препоръчваната обща дневна доза Луситракс (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 на базата на диапазон 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.

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

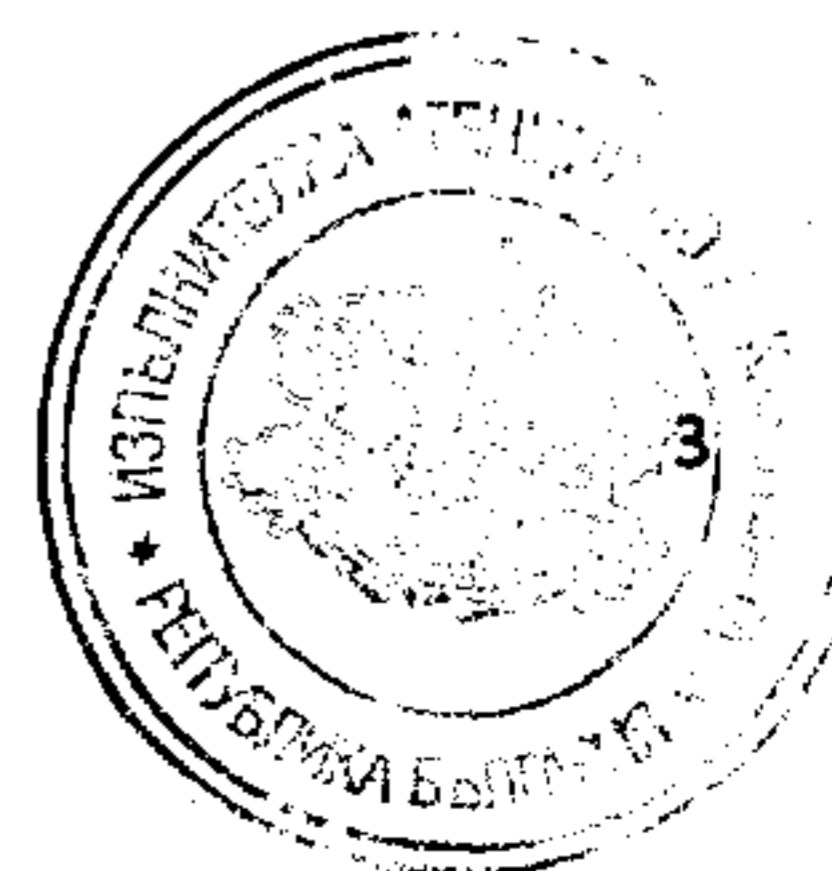
#### Мигрена

##### *Възрастни пациенти*

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

При някои пациенти може да се постигне ефект и 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 Луситракс (топирамат) за лечение и профилактика на мигрена при деца поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

#### Общи препоръки за дозиране на Луситракс при специални популации от пациенти

##### *Бъбречно увреждане*

Луситракс трябва да се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция ( $CLCR \leq 70$  mL/min), тъй като плазмени и бъбречен клирънс на Луситракс е намален. При индивиди с известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза. За поддържаща доза се препоръчва половината от обичайната начална доза (виж точка 5.2).

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, трябва да се прилага допълнителна доза Луситракс, приблизително равна на половината дневна доза в деня на хемодиализата. 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 използваното диализно оборудване (виж точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане.*

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

##### *Възрастни пациенти*

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, изброени в точка 6.1.

Профилактика на мигрена по време на бременност и при жени с детероден потенциал, ако не изпозват 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 съответното наблюдение (виж точка 4.2 за повече информация).

Както и при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да получават по-често припадъци или започване на 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 нефролитиоза (виж 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 (виж точка 4.8).



#### Олигохидроза (намалено потене)

По време на лечението с Топирамат са докладвани случаи с намалено потене. Намалено потене и хипертермия (повишаване на телесната температура) може да се появи особено при малки деца, изложени на висока температура на околната среда.

#### 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. Мета-анализ 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 случаите свързани със самоубийство (суицидни идеации, опити за самоубийство и самоубийство) възникват с честота 0,5% от лекуваните с топирамат пациенти (46 от общо 8652 лекувани пациенти) и почти три пъти по-висока честота при тези лекувани с плацебо (0,2%; 8 от общо 4045 лекувани пациенти). Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва 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 болки в слабините. Рисковите фактори за нефролитиаза са анамнестични данни за предшестващо образуване на камъни, фамилен анамнез 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.

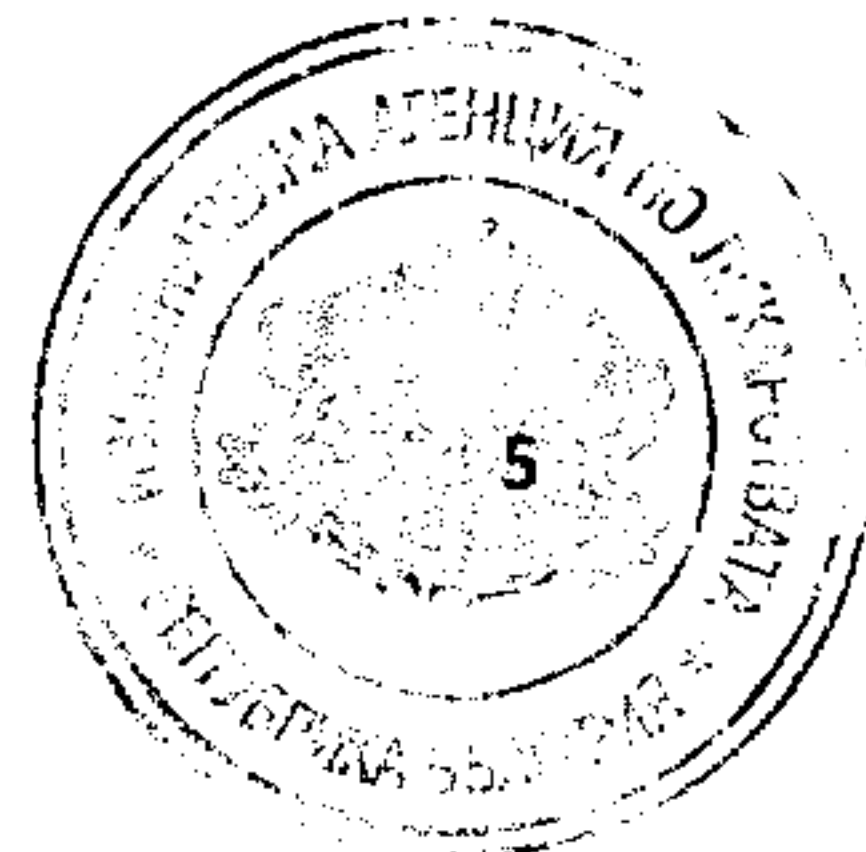
#### Намалената бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция ( $CL_{Cr} \leq 70$  мл / мин) Луситракс трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като плазмения и бъбречния клирънс на топирамат се понижават. За специални препоръки за дозировката при пациенти с намалена бъбречна функция, виж точка 4.2 (бъбречно увреждане).

#### Намалена чернодробна функция

При пациенти с увреден черен дроб 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 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 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 тесноъгълна глаукома, която се среща рядко при пациенти под 40 години, вторичната закритоъгълна 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 от всякаква етиология може да доведе до сериозни последствия, включително и до перманентна загуба на зрението. Трябва да се вземе решение, дали пациенти с анамнеза на очно заболяване следва да бъдат лекувани 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 на 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), може да имат адитивен ефект към понижавания 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 последствията за костите не е систематично проучен при деца или възрастни. В зависимост от съпътстващите състояния се препоръчва подходящо изследване, включващо нивото на серумните бикарбонати, при терапия с топирамат.

Ако се появят признаци или са налице симптоми (например дълбоко дишане тип Kussmaul, задух, безапетитие, гадене, повръщане, прекомерна умора, тахикардия или аритмия), показателни за метаболитна ацидоза, се препоръчва измерване на серумния бикарбонат.

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 с внимание при пациенти със състояния или лечения, които са рисков фактор за възникването на метаболитна ацидоза.



### Нарушения на когнитивните функции

Когнитивните увреждания при епилепсията са многофакторни и може да се дължат, както на етиологичните фактори довели до развитие на заболяването, на самото заболяване или да са резултат от провежданото лечение. Има съобщения в литературата за влошаване на познавателните функции при възрастни на терапия с топирамат, което изисква намаляване на дозата или прекратяване на лечението с топирамат. Въпреки това, проучванията по отношение на нарушения на когнитивните функции при деца, провеждащи лечение с топирамат са недостатъчни и ефекта на топирамат върху когнитивните функции предстои да бъде изяснен.

### 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.

### Лактозна непоносимост

Луситракс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

### Влияние на Луситракс върху други антиепилептични лекарствени продукти

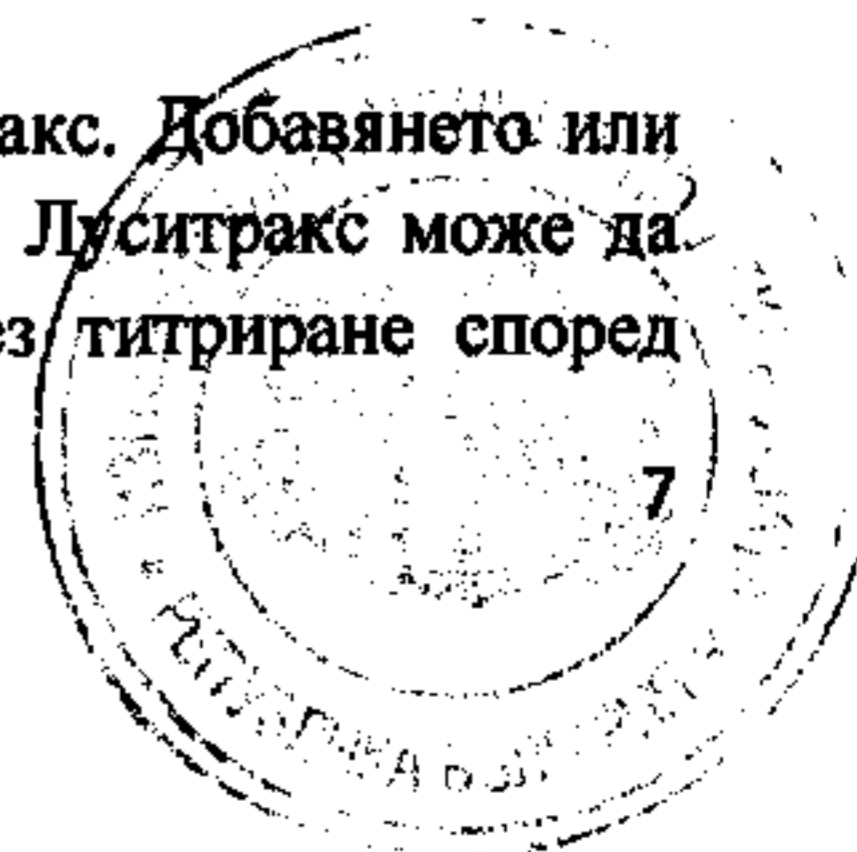
Добавянето на Луситракс в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, примидон) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации в стационарно състояние. Изключение правят само отделни пациенти, при които добавянето на Луситракс 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 фентонин, трябва да бъде сигнал за наблюдаване нивата на фентонин.

Проучване на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показва, че добавянето на топирамат към ламотрижин не оказва ефект върху равновесната плазмена концентрация в стационарно състояние на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg дневно. Освен това не се наблюдават и промени в равновесна плазмената концентрация в стационарно състояние на топирамат, както по време, 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).

### Влияние на други антиепилептични лекарствени продукти върху Луситракс

Фенитоин и карбамазепин снижават плазмената концентрация на Луситракс. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с Луситракс 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 Луситракс и поради това не налага промени в дозировката на Луситракс. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в таблицата по-долу:

АЕЛ, приложено едновременно с Луситракс	Концентрация на АЕС	Концентрация на Луситракс
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотривин	↔	↔
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 (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12% при едновременно лечение с Луситракс. Клиничното значение на това наблюдение не е установено. Когато към терапия с дигоксин се добави или прекрати лечение с Луситракс, трябва да се обърне специално внимание на рутинното мониториране на серумните нива на дигоксин.

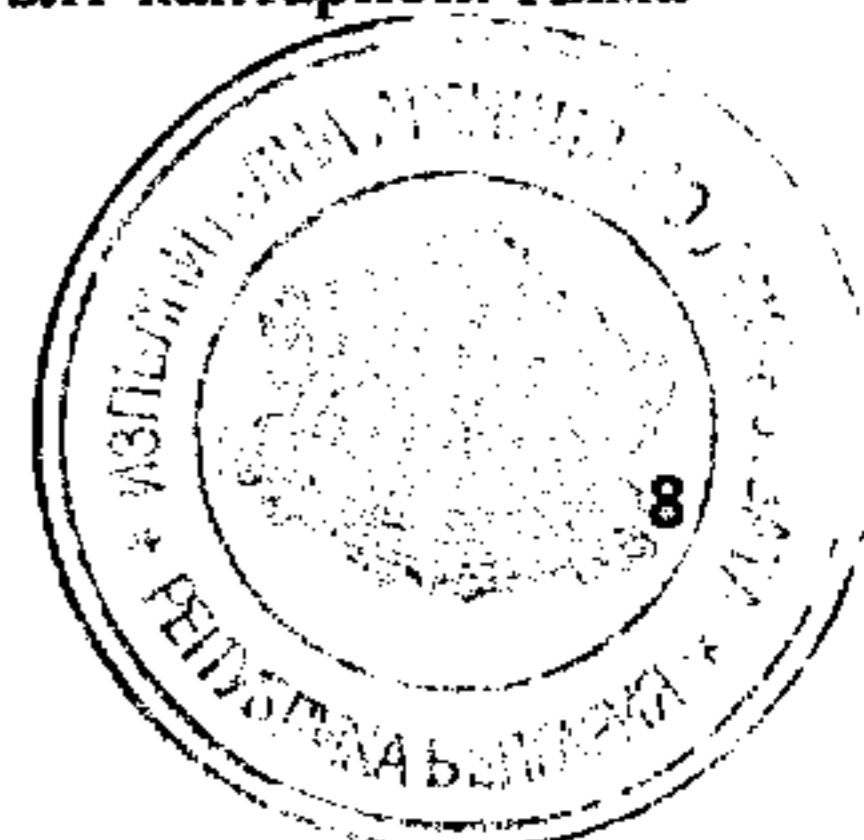
##### *Депресанти на ЦНС*

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

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

Риск от намаляване на плазмената концентрация на Луситракс, водеща до загуба на ефикасността, се наблюдава при едновременна употреба на топирамат и жълт кантарион. Няма клинични тестове, оценяващи тези 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 (EE), Луситракс, 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 EE 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 Луситракс (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 EE при дози между 200-800 mg дневно (при пациенти с епилепсия), няма значима дозозависима промяна в експозицията на EE при дневни дози от 50-200 mg (при здрави доброволци). Клиничното значение на наблюдаваните промени не е известна. Може да се допусне възможността за намалена контрацептивна ефективност и повишено кървене при пациентки, приемащи комбинация от орален контрацептивен продукт и Луситракс. Пациентките, които приемат естроген-съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат помолени да съобщават всички промени в начина им на менструално кървене. Ефикасността на контрацептивите може да намалее, дори и при отсъствие на пробивно кървотечение.

#### *Литий*

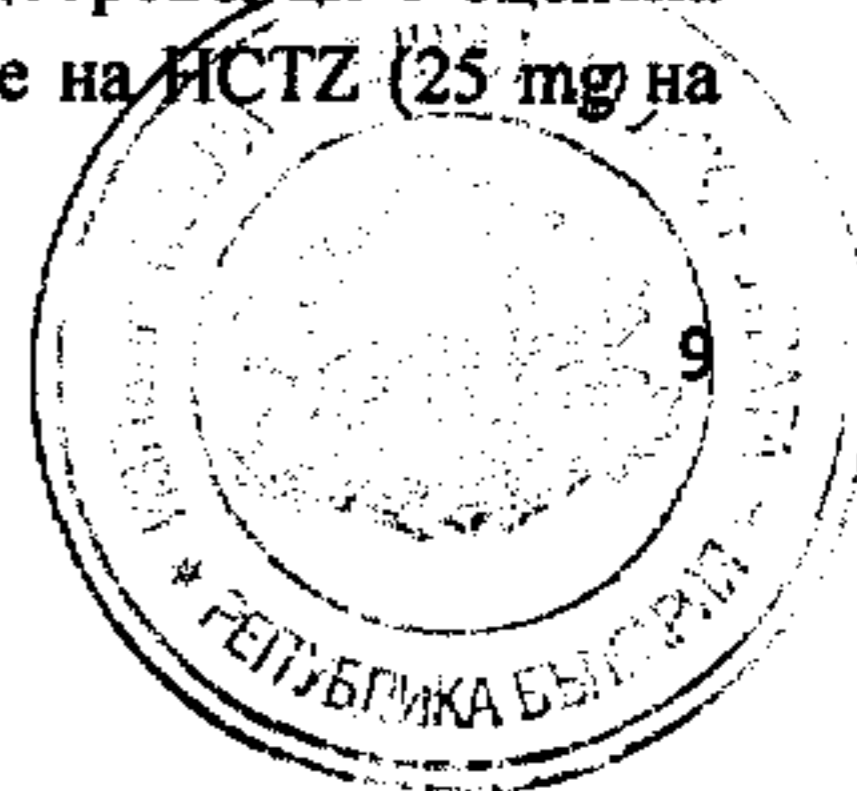
При здрави доброволци се наблюдава понижаване (18% за AUC) в системната експозиция на литий по време на едновременното му приложение с топирамат в доза от 200 mg дневно. При пациенти с биполарно разстройство фармакокинетиката на литий не се повлиява по време на лечение с топирамат в дози от 200 mg дневно, 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*

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 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 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<sub>0-12 h</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  $T_{max}$  на метформин. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е установено. Пералният 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.

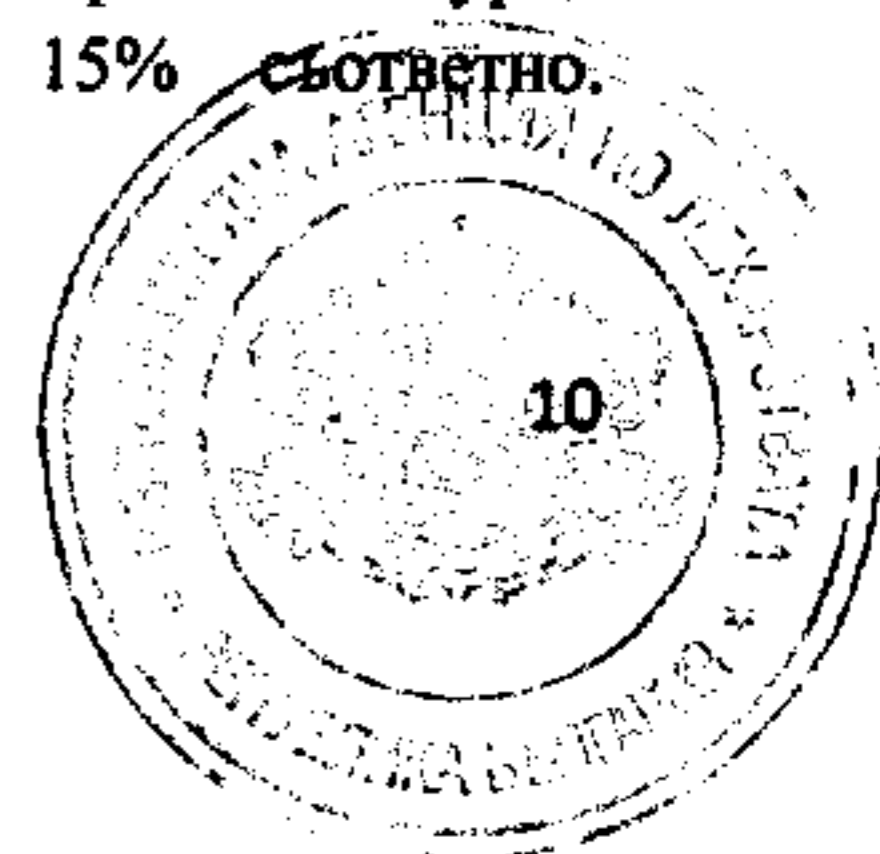
Когато Луситракс се добави или приложението му се прекрати при пациенти на терапия с метформин, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на захарния диабет.

#### *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  $C_{max,ss}$ . Това откритие няма статистическо значение. Освен това се наблюдават 13% и 16% намаление съответно на  $C_{max,ss}$  и AUC<sub>t,ss</sub> на активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление на  $C_{max,ss}$  и AUC<sub>t,ss</sub> на активния кетометаболит. Клиничното значение на тези данни не е установено. Когато Луситракс се добави към терапия с пиоглитазон или пиоглитазон се добави към терапия с Луситракс, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на захарния диабет.

#### *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 h 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 захарния диабет.

#### Други форми на взаимодействие

##### *Продукти, предразполагащи към нефролитиаза*

Луситракс, прилаган едновременно с други продукти, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. При лечение с Луситракс 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 хиперамонемия с или без енцефалопатия при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложено самостоятелно. В много от случаите симптомите и белезите отшумяват след спирането 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.

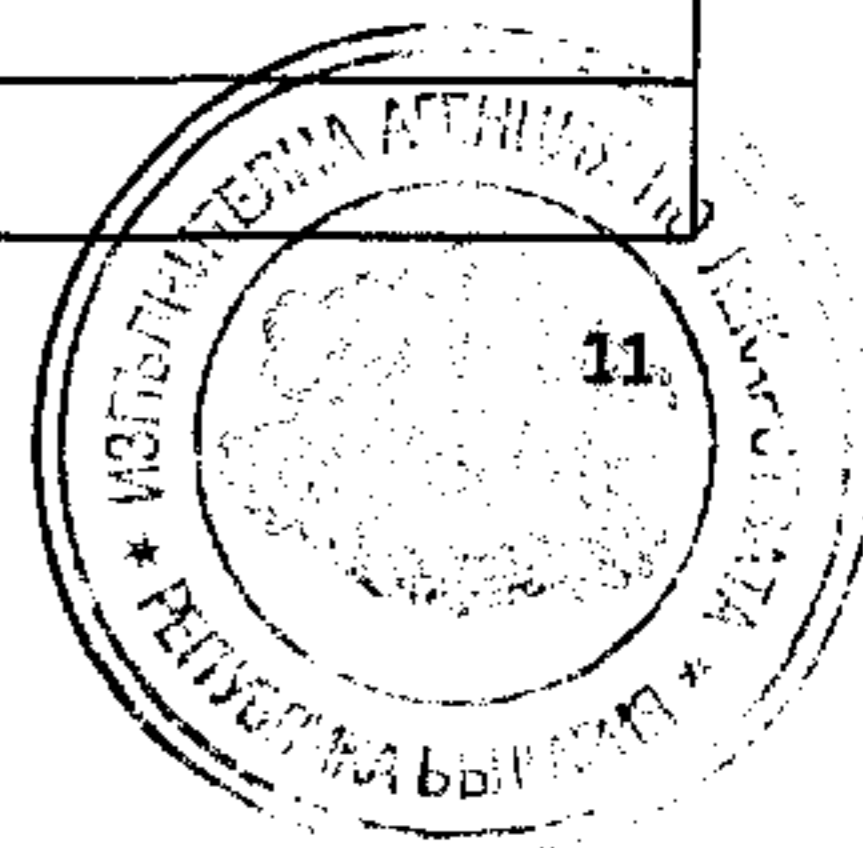
Хипотермия, определена като неумишлено намаляване на телесната температура до  $<35^{\circ}\text{C}$ , е докладвано при едновременната употреба на топирамат и валпроева киселина (VPA) и заедно с хиперамонемия и при липса на хиперамонемия. Тази нежелана реакция може да се появи при пациенти, приемащи едновременно топирамат и валпроат, след започване на лечение с топирамат или след увеличаване 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  $C_{\text{max}}$  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 <sup>a</sup>	Концентрация на топирамат <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ 20% увеличение на $C_{\text{max}}$ и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (перорален и подкожен)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличение на AUC на	НП



	редуцирания метаболит	
Пропранолол	↔ 17% увеличение на C <sub>max</sub> На 4-ОН пропранолол (ТРМ 50 mg на всеки 12 часа)	9% и 16% увеличение на C <sub>max</sub> 9% и 17% увеличение на AUC (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 <sup>6</sup> mg на всеки 12 часа)	↔

<sup>1</sup> % стойности са промените в средните C<sub>max</sub> и AUC при лечението в сравнение с монотерапия

↔ = липса на ефект върху C<sub>max</sub> и AUC (≤ 15% промяна) на основното съединение

НП = не е проучено

\*ДЕА = дес ацетил дилтиазем, ДЕМ = N-деметил дилтиазем

<sup>6</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 Фертилитет, бременност и кърмене

Луситракс е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентарната бариера.

Данните от Регистъра на бременните жени във Великобритания и Северна Америка, подложени на антиепилептично лечение (NAAED), показват че децата, изложени на топирамат като монотерапия през първото тримесечие са с повишен риск от вродени малформации (напр. краниоцефални дефекти, като цепната устна/небце, хипоспадия, и аномалии, свързани с различни системи на тялото). NAAED данни от Регистъра на бременни за топирамат като монотерапия, показват приблизително 3-кратно по-висока честота на големи вродени малформации, в сравнение с референтната група неприемаща антиепилептични лекарства. Освен това, има по-широко разпространение на раждане на деца с ниско тегло (под 2 500 грама) след лечение с топирамат, в сравнение с референтната група, неприемаща антиепилептично лечение.

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

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.



Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в кърмата не е изследвана в клинични изпитвания. Ограничени данни при пациенти 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 или да не се започне терапия с топирамат, като се вземе предвид значението на лекарствения продукт за майката. (вж. точка 4.4).

#### *При епилепсия*

Луситракс 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.

#### *При мигрена*

Луситракс е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, ако не се използват методи за ефективна контрацепция. (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### **4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Топирамат има 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, замаяване 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 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 Lennox-Gastaut, 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 (указано с „\*”), са изброени по честота на поява в клиничните изпитвания в Таблица 1.

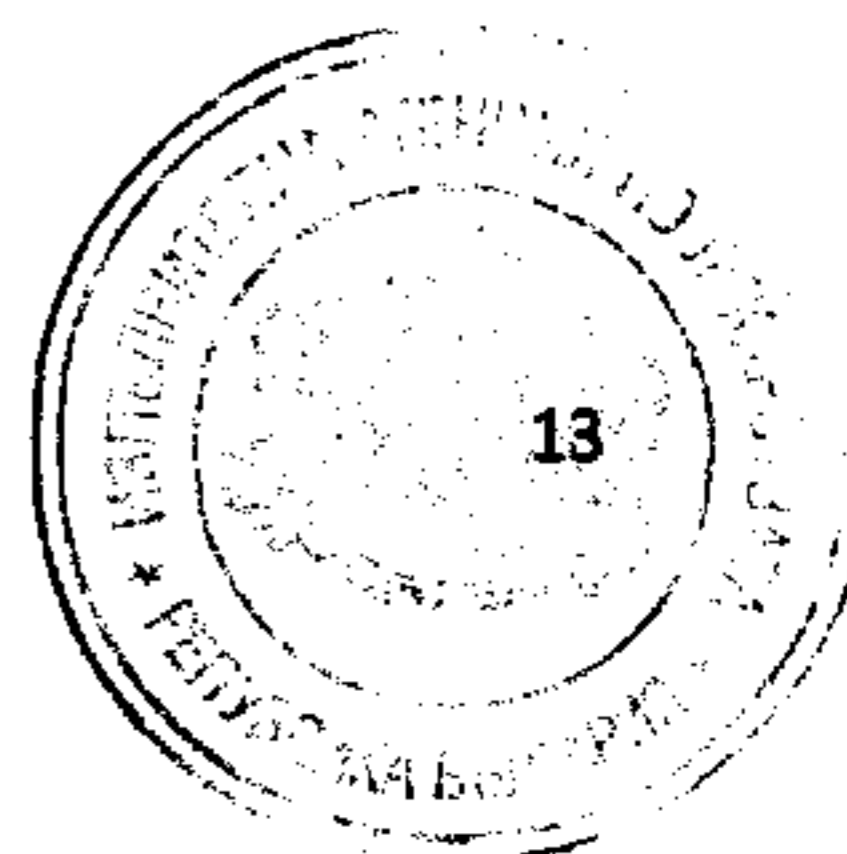
Критериите за честота са следните:

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, брадикардия, депресия, нарушена способност за изразяване, безсъние, нарушена координация, затруднена концентрация, замаяване, дизартрия, дизгеузия, хипоестезия, летаргия, нарушения на паметта, нистагъм, парестезия, сомнолентност, тремор, диплопия, замъглено виждане, диария, гадене, умора, раздразнителност и намалено телло.

#### Педиатрична популация

По-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ( $\geq 2$  пъти) при деца отколкото при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания са:

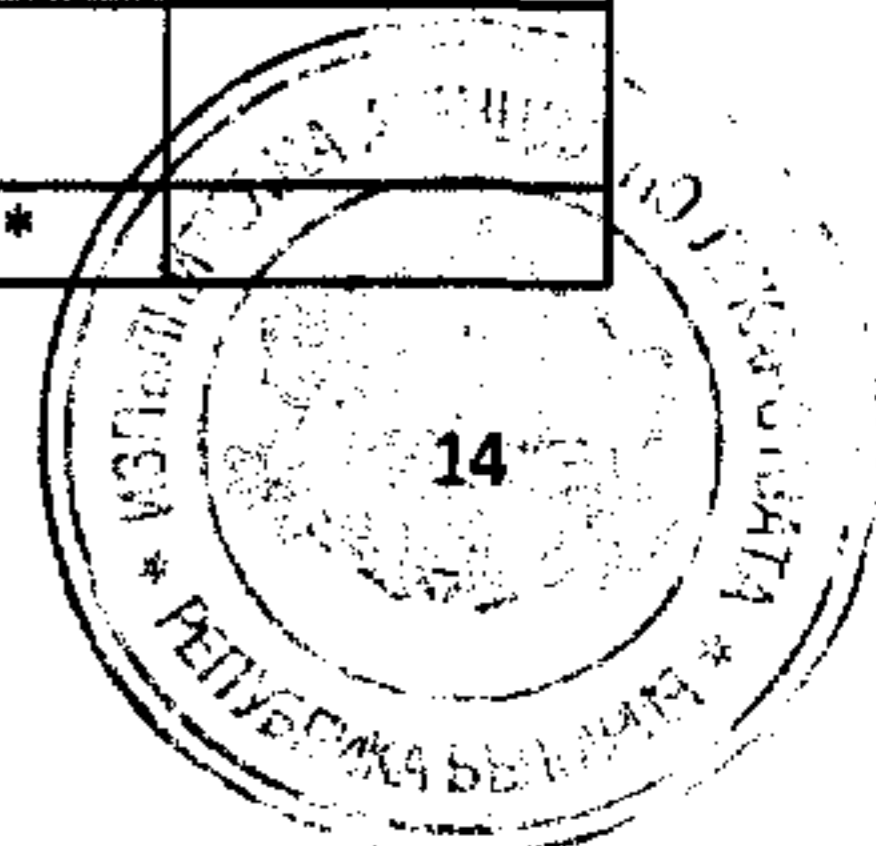
- Намален апетит
- Увеличен апетит
- Хиперхлоремична ацидоза
- Хипокалиемия
- Абнормно поведение
- агресия
- Апатия
- Начално безсъние
- Суицидна идеация
- Затруднена концентрация
- Летаргия
- Нарушен циркаден ритъм
- Некачествен сън
- Засилена лакримация
- Синусова брадикардия
- Необичайни усещания
- Нарушения в походката.

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

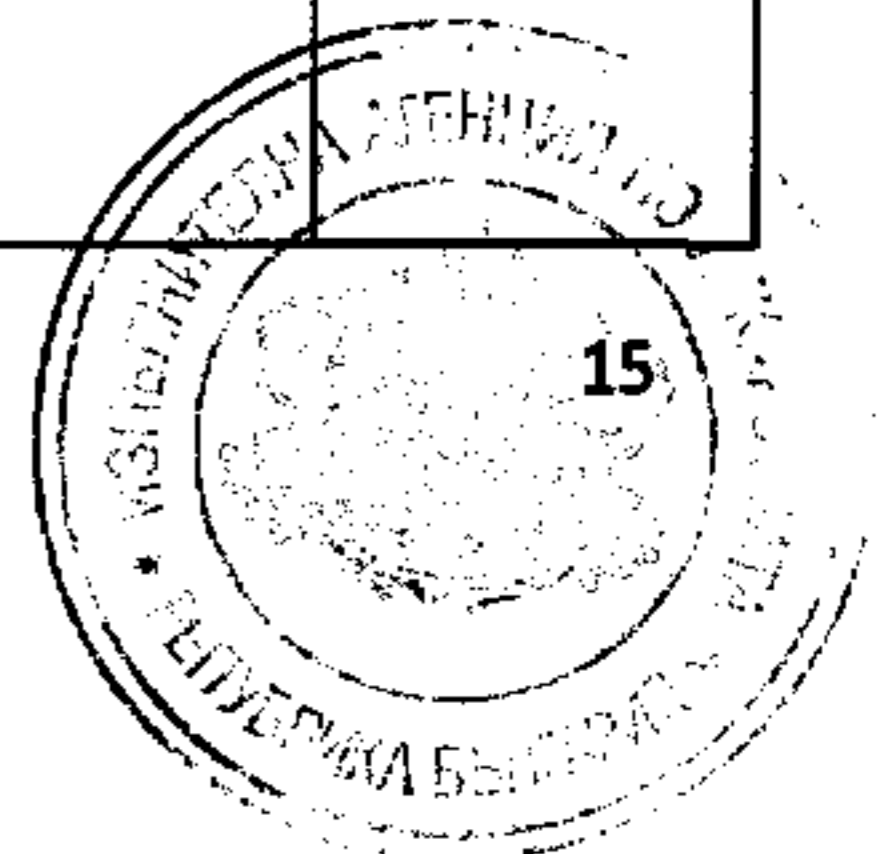
- Еозинофилия
- Психомоторна хиперактивност
- Световъртеж
- Повръщане
- Хипертермия
- Пирексия
- Неспособност за учене.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при употреба на топирамат

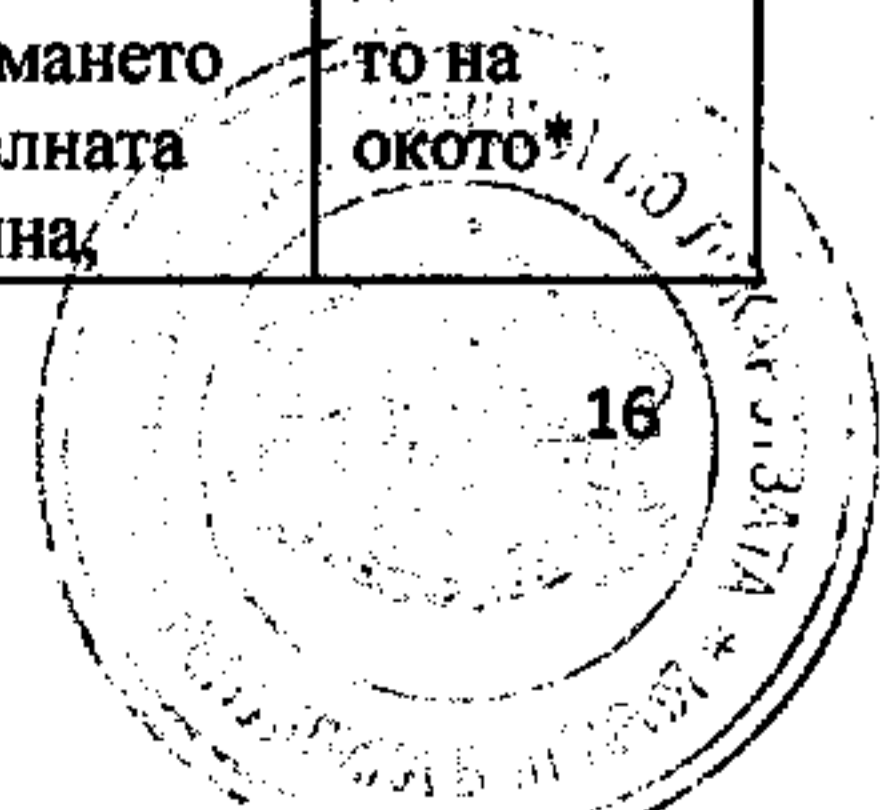
Система Орган Клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Не са известни
Инфекции и заразяване	Назофарингит*				
Нарушения на		анемия	Левкопения,	неутропения*	



кръвта и лимфната система			тромбоцитопения лимфаденопатия еозинофилия		
Смущения в имунната система		Свръхчувствителност			Алергичен оток*, конюнктивален оток*
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, понижен апетит	Метаболитна ацидоза, хипокалемия, повишен апетит, полидипсия	Хиперхлоремична ацидоза	
Психични нарушения	Депресия	Брадикардия, безсъние, изразено разстройство в езика, тревога, объркване, дезориентация, агресия, променено настроение, възбуда, депресивно настроение, гняв, ненормално поведение	Суицидна идеация, опит за самоубийство, халюцинации, психични смущения, слухова халюцинация, зрителна халюцинация, апатия, липса на спонтанна реч, нарушение на съня, понижено либидо, безпокойство, плач, дисфемия, еуфорично настроение, параноя, персеверация, панически атаки, разстройство на четенето, първична инсомния, потиснатост, ненормално мислене, загуба на либидо, апатичност, междинна инсомния, разсеяност, ранно събуждане сутрин, паническа реакция, повишено настроение	Мания, аноргазмия, паническо разстройство, нарушение в сексуалната възбудимост, усещане за отчаяние*, абнормален оргазъм, хипомания, понижено оргазмено усещане	

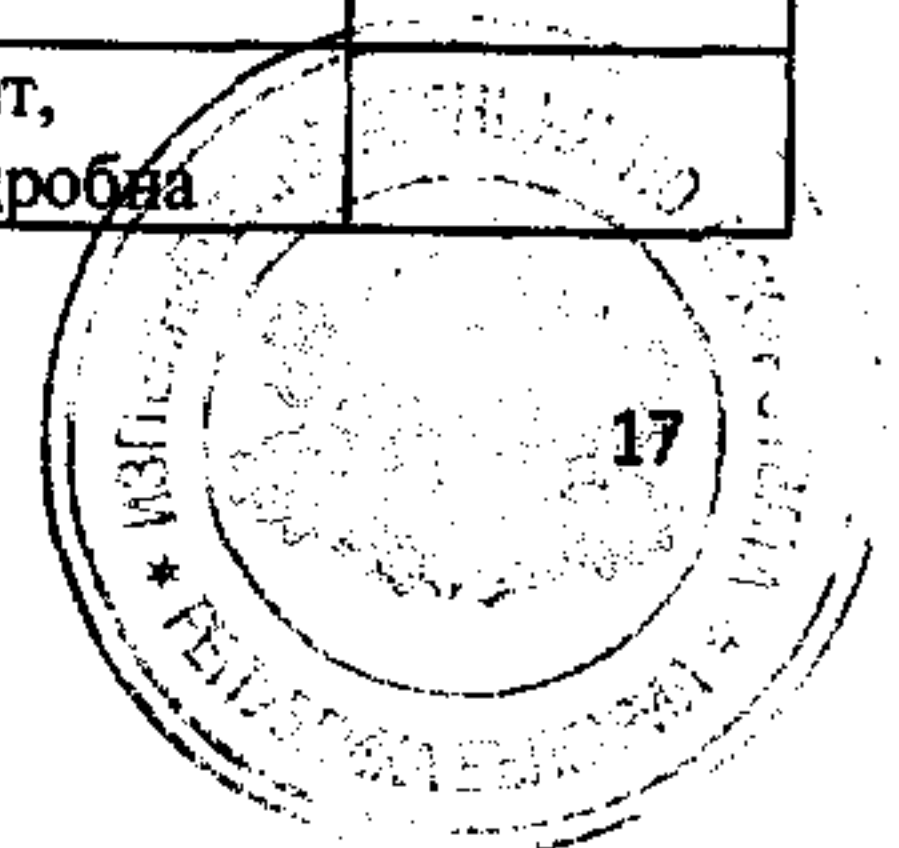


Нарушения на нервната система	Парестезия замайване, сомнолентност	Нарушение на вниманието, увреждане на паметта, амнезия, умствено нарушение, нарушение на психомоторните умения, конвулсия, ненормална координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дисгеузия, нарушение на баланса, дизартрия, тремор	Понижено ниво на съзнание, конвулсия, дефект в зрителното поле, комплекс от парциални гърчове, проблеми с говора, психомоторна хиперактивност, синкоп, сензорно нарушение, течене на лиги, хиперсомния, афазия, повтаряща се реч, хипокинезия, дискинезия, замайване при изправяне, лошо качество на съня, усещане за изгаряне, загуба на сетивност, паросмия, церебеларен синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, непохватност, агеузия, дисграфия, дисфазия, невропатия периферна, пресинкоп, дистония, настръхване	апраксия, разстройство на циркадния ритъм на съня, хиперестезия, хипосмия, аносмия, есенциален тремор, акинезия, нереагиращ на стимули	
Нарушения на очите		Замъглено зрение, диплопия, смущение в зрението	Намалена зрителна острота, скотома, миопия*, ненормално усещане в окото*, сухо око, фотофобия, блефароспазм, повишено	Едностранна слепота, преходна слепота, глаукома, нарушение на акомодацията, изменение на възприемането на зрителната дълбочина,	Закрито-ъгълна глаукома*, Макулопатия*, нарушение в движението на окото*

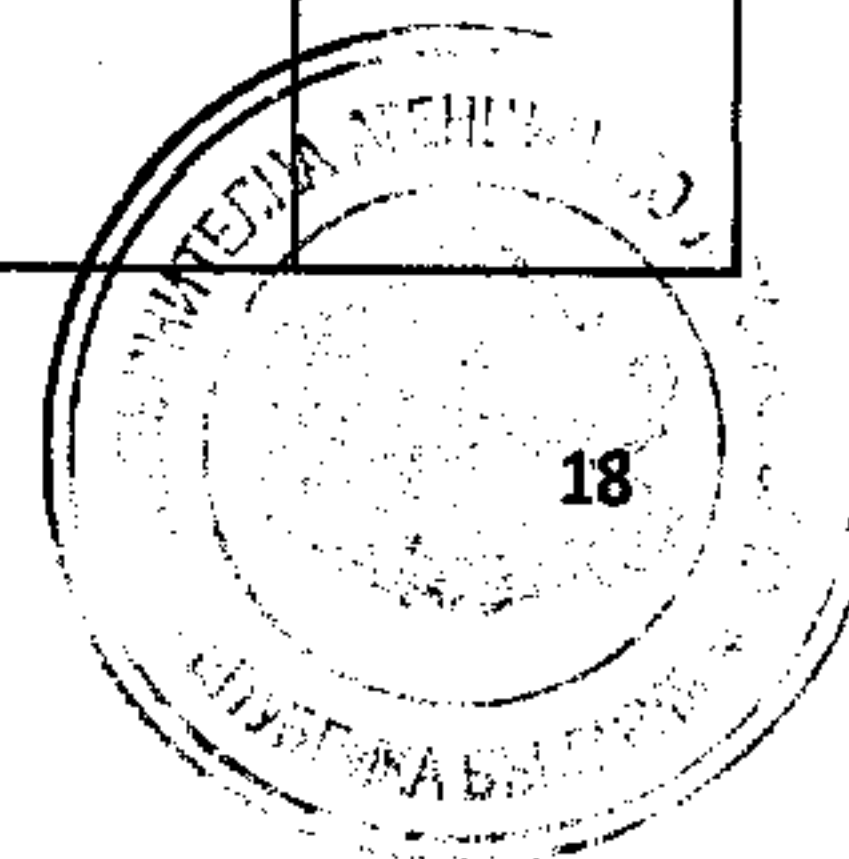




			сълзотечение, фотопсия, мидриаза, пресбиопия	сцинтилираща скотома, оток на клетките*, вечерна слепота, амблиопия	
Нарушения на ухото и лабиринта		Замайване, шум в ушите, болка в ушите	Глухота, невросетивна глухота, едностранна глухота, ушен дискомфорт, нарушение на чуването		
Сърдечни нарушения			Брадикардия, синусова брадикардия, сърцебиене		
Съдови нарушения			Хипотензия, ортостатична хипотензия прилив на кръв в лицето, топли вълни,	синдром на Рейно	
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Дисфония, епистаксис, запушване на носа, ринорея	Диспнея при усилие, дисфония, параназална синусова хиперсекреция		
Стомашно- чревни нарушения	Повдигане , диария	Повръщане, запек, абдоминален дискомфорт, диспепсия, долна коремна болка, изсъхнала уста, гастрален дискомфорт, орална парестезия, гастрит, абдоминален дискомфорт	Панкреатит, газове, гастроезофагеа- лен рефлукс, ниска абдоминална болка, орална хипоестезия, кървене на венците, абдоминално раздуване, епигастрален дискомфорт, болезненост при допир на корема, слюнчена хиперсекреция, орална болка, лош дъх, глосодиния		
Нарушения на черния дроб и				Хепатит, Чернодробна	



жлъчните пътища				недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Оплешивяване, обрив, сърбеж	Анхидроза, лицева хипестезия, уртикария, еритема, сърбеж, макуларен обрив, обезцветяване на кожата, алергичен дерматит, подуване на лицето	Синдром Стивънс-Джонсън*, еритема мултиформе*, абнормен мирис на кожата оток около очите*, локализирана уртикария	Токсична епитермална некролиза*
Нарушения на мускулно-скелетната и тъканна система		Артралгия, мускулни спазми, миалгия, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в гърдите	Подуване на ставите*, мускулно-скелетна скованост, хълбочна болка, мускулно изтощение	Дискомфорт в крайниците*	
Бъбречни и пикочни нарушения		Нефролитиаза, полакиурия, дизурия	Камък в пикочните пътища, незадържане на урина, хематурия, незадържане, неотложни болезнени пориви за уриниране, бъбречна колика, бъбречна болка	Камък в пикочопровода, бъбречна тубулна ацидоза*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректална дисфункция, сексуална дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Треска, астения, раздразнителност, смущение в походката, ненормално усещане, неспокойство	Хипертермия, жажда, грип като болест*, мудност, периферно изстиване, усещане като опиване с	Оток на лицето, калциноза	



			алкохол, паникьосване		
Изследвания	Отслабване	Напълняване*	Наличие на кристали в урината, абнормен тест за ходене чрез поставяне на единия крак пред другия, понижен брой на белите кръвни клетки	Понижен кръвен бикарбонат	
Социални обстоятелства			Неспособност за учене		
* определени като нежелани лекарствени реакции от постмаркетингови спонтанни доклади. Честотата им е изчислена въз основа на данни от клинични опити.					

#### Докладване на предполагаеми нежелани реакции

Докладването предполагаемите нежелани реакции, след разрешение на лекарствения продукт е важно. То позволява по-нататъшен мониторинг на съотношението полза / риск на лекарствения продукт. Желателно е медицинските специалисти да докладват всички предполагаем нежелани реакции чрез националната система за докладване.

#### 4.9 Предозиране

##### Белези и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране с топирамат. Белезите и симптомите включват конвулсии, сънливост, нарушения на 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 за смъртен изход след предозиране с няколко медикамента, включително и топирамат. Предозирането на топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (виж точка 4.4).

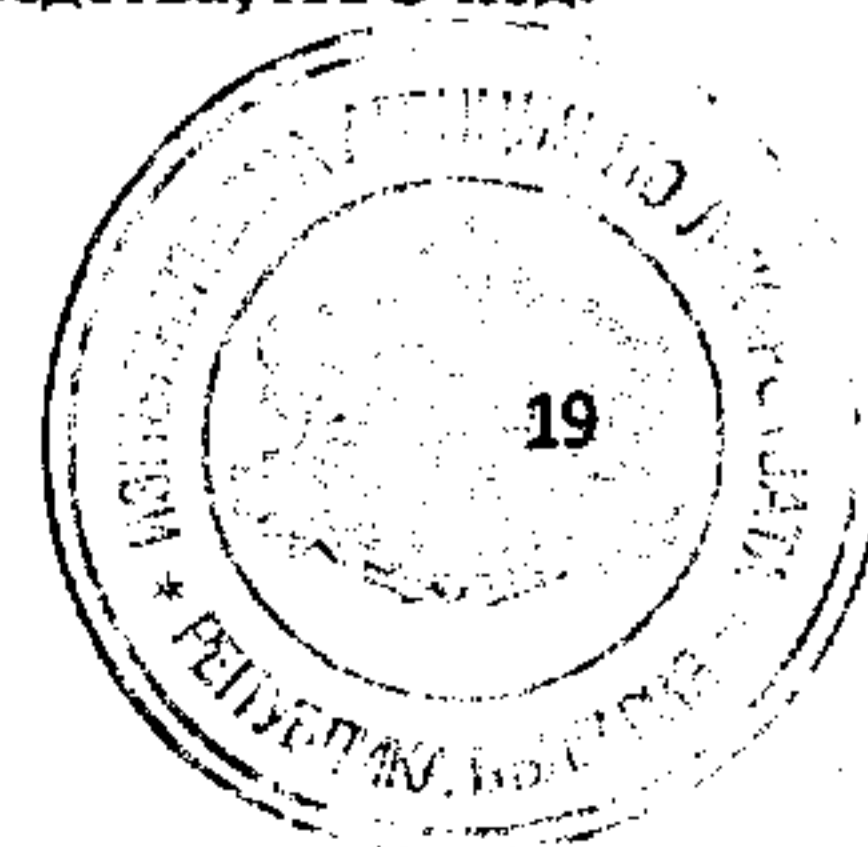
##### Лечение

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: N03AX11



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 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 рецепторите.

Тъй като антиепилептичният профил на топирамат подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABA рецептора. Топирамат антагонизира способността на каината да активира каинат/AMPA ( $\alpha$ -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  $\mu$ M до 200  $\mu$ M, с минимална активност, наблюдавана от 1  $\mu$ M до 10  $\mu$ M.

Освен това топирамат подтиска 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 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.

#### Абсанси

Резултатите от две малки с едно рамо проучвания са проведени с деца на възраст от 4 до 11 години (CAPSS-326 и TOPMAT-ABS-001). Едното, включващо 5 деца, а другото – 12 деца са прекратени, поради липса на терапевтичен отговор. Използваните дози са били до около 12



mg/kg в изследването TOPAMAT-ABS-001 като най-малката използвана доза е била 9 mg/kg дневно, а в клиничното проучване CAPSS-326 е била 400 mg/дневно. Тези клинични проучвания не дават достатъчно доказателства относно ефикасността и безопасността при педиатричната популация.

## 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 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 пациенти средната пикова 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 обратно пропорционално 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 и 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 лекарство-метаболизиращи 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 през бъбреците (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от дозата на  $^{14}\text{C}$ -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. 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 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 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 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. 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 възрастни пациенти 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 линеен, 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  $\text{mg/kg}$  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  $\text{mg/kg}$  дневно, не се наблюдават ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози до 100  $\text{mg/kg}$  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  $\text{mg/kg}$  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  $\text{mg/kg}$  дневно).

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

#### **Ядро**

Лактоза монохидрат; Прежелатинизирано царевично нишесте; Натриев нишестен гликолат тип А; Микрочестална целулоза; Магнезиев стеарат

#### **Покритие**

Метакрилоатен съполимер, основен бутилиран; Натриев лаурилсулфат; Стеаринова киселина; Магнезиев стеарат; Талк; Титанов диоксид (E171), Жълт железен оксид (E142)

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

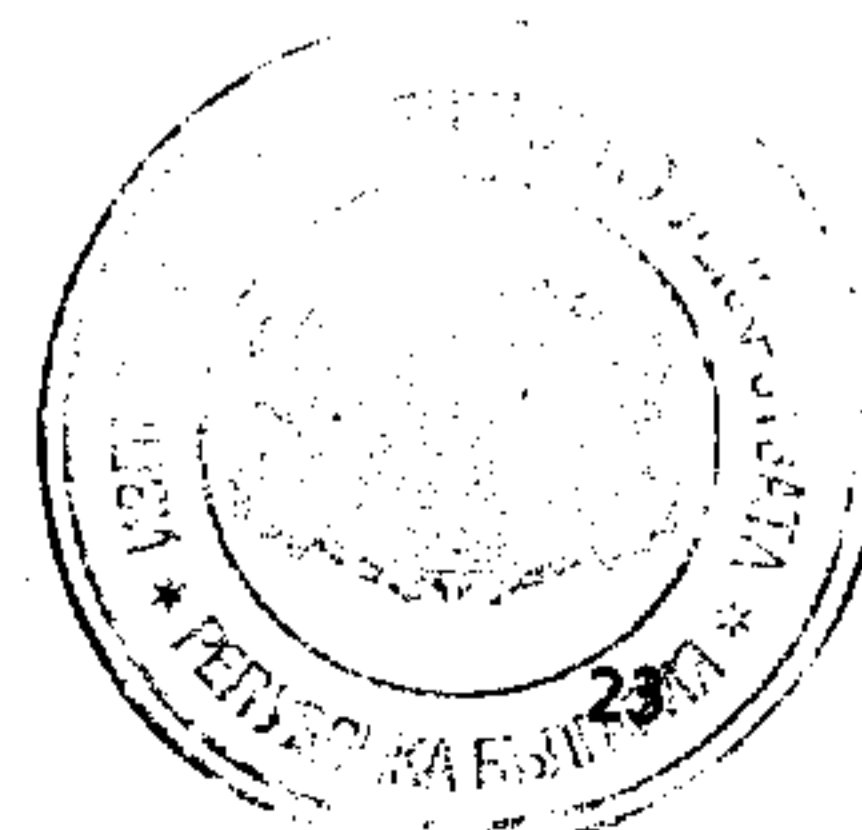
### **6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са опаковани в PVC/PCTFE/PVC или алуминиеви блистери, поставени в картонени опаковки, съдържащи по 10, 30 или 60 таблетки.

Възможни е не всички видове опаковки да са налични на пазара.

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

Няма специални изисквания.



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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**РОМАСТРУ ТРЕЙДИНГ ЕООД**  
1404, гр.София, бул."България" № 81,вх.В, ет.5, офис 13  
България

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

20100735

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

16.11.2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03.06.2013

