

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TALOPAM 25 mg film-coated tablets  
ТАЛОПАМ 25 mg филмирани таблетки

TALOPAM 50 mg film-coated tablets  
ТАЛОПАМ 50 mg филмирани таблетки

TALOPAM 100 mg film-coated tablets  
ТАЛОПАМ 100 mg филмирани таблетки

TALOPAM 200 mg film-coated tablets  
ТАЛОПАМ 200 mg филмирани таблетки

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>2007/0025/26/27/28</u>
Разрешение № <u>23728-31/15-10-2013</u>
Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В една филмирана таблетка Талопам от 25 mg; 50 mg; 100 mg и 200 mg се съдържа активно вещество топирамат */topiramate/* съответно 25 mg; 50 mg; 100 mg и 200 mg.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Талопам 25 mg – бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с маркировка V1, размер 6 mm;

Талопам 50 mg – светло жълти, кръгли двойно-изпъкнали филмирани таблетки с маркировка V3, размер 8 mm;

Талопам 100 mg – жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с маркировка V4, размер 10 mm;

Талопам 200 mg – розово-оранжеви, овални, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с маркировка V5, размер 9,2 – 18,3 mm.

### 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 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

##### 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 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.

Употребата на топирамат не се влияе от приема на храната.

При пациенти с 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.

#### 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 и 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 в по-малка степен или интервалите между повишените дози може да се удължат.

Препоръчаната начална 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 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 следва да започне с доза от 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което се уповишава 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.



Препоръчаната начална таргетна доза топирамат като монотерапия 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 с или без вторична генерализация, първично генерализирани тонично-клонични припадъци или припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut)

*Възрастни*

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 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)*

Препоръчаната 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*

Препоръчаната 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. Пациенти 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.

Общи препоръки за дозиране на топирамат при специални популации от пациенти

*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 известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза. Препоръчва се половината от началната и поддържаща доза (вж. точка 5.2).

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, на 4 хемодиализни дни 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 използваното диализно оборудване.

#### *Чернодробно увреждане.*

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

#### *Старческа възраст*

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

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното 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 използват ефективни методи за контрацепция.

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

В случаи, при които се налага рязко прекратяване на лечението с топирамат по медицински показания се препоръчва 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 случаите свързани със самоубийство (суицидни мисли, опити за самоубийство и самоубийство) са с честота 0,5% при лекуваните 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 нарушена бъбречна функция ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) топирамат трябва да се прилага с внимание, тъй като плазменят и бъбречният 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 предпазливо, 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 следва да се лекуват с топирамат.

#### Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза без загуба на аниони (т.е. намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните референтни стойности при отсъствие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението с топирамат. 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,



эпилептичен 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 педиатрични пациенти може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху последствията 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. Кусмалово дълбоко дишане, диспнея, анорексия, повдигане, 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 внимание при пациенти със състояния или лечения, които са рисков фактор за възникването на метаболитна ацидоза.

#### Нарушение на 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.

#### 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.

### **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 белези 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 ламотригин не оказва ефект върху равновесната плазмена концентрация на ламотригин 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 ламотригин (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, прогланит, 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	↔	↔
Ламотригин	↔	↔
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*

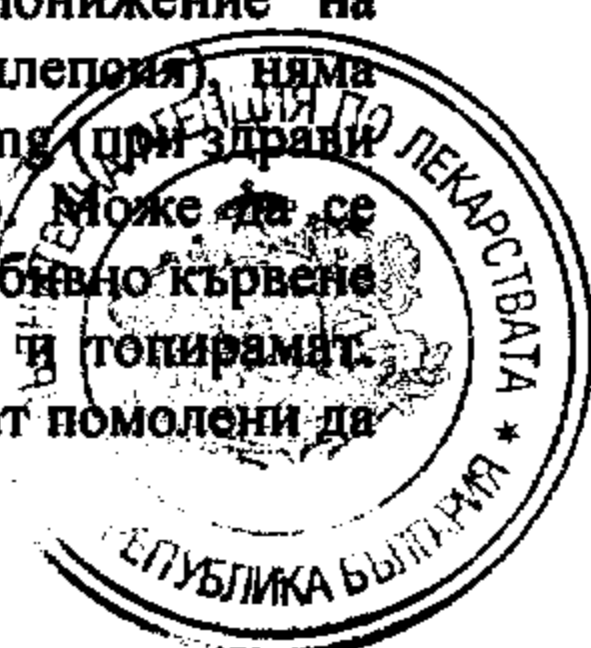
Едновременното приложение на топирамат и алкохол или други ЦНС депресанти не е оценявано в клинични изпитвания. Препоръчва се топирамат да не се приема едновременно с алкохол или други ЦНС депресанти.

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

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

##### *Перорални контрацептиви*

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложена комбинация от контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (NET) и 35  $\mu$ g 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. Може да се допусне възможността за намалена контрацептивна ефективност и повишено пробивно кървене при пациентки, приемащи комбинация от перорален контрацептивен продукт и топирамат. Пациентките, които приемат естроген-съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат помолени да



съобщават за 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. 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 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 54% съответно). Най-често съобщаваните нежелани събития/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 с или без енцефалопатия при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложени 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 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 <sup>a</sup>	Концентрация на топирамат <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ 20% увеличение на $C_{max}$ и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (перорален и подкожен)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропранолол	↔ 17% увеличение на $C_{max}$ на 4-ОН пропранолол (TRM 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 (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 (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 = дез 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 кумулиране до достигането на стационарно състояние.

#### 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

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

Данните от регистъра на бременности на Великобритания и Северно Американския регистъра на бременности за антиепилептични лекарства (NAAED) показват, че при децата, изложени на топирамат като монотерапия през първия триместър съществува повишен риск от вродени малформации (напр. краниофациални деформации, като разцепена устна/небце, хипоспадия и аномалии в различни системи на организма). Данните от регистъра на бременни (NAAED) за топирамат монотерапия показва приблизително 3-пъти по-висока честота на големи вродени малформации, в сравнение с референтната група, която не приема антиепилептични лекарства. Освен това в сравнение с референтната група след лечение с топирамат широко превалява ниско тегло при раждане (< 2500 g).

В допълнение 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 помисли за алтернативна терапевтична опция.



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 вещества се екскретират в кърмата, решението дали да се прекъсне кърменето или да се прекрати/да не се започва терапия с топирамат се взема като се има предвид значението на лекарствения продукт за майката (вж. точка 4.4).

#### Показание епилепсия

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

#### Показание профилактика на мигрена

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

### **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, 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 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 лекарствени реакции са леки до умерени. Лекарствените реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и при постмаркетингов опит (както е указано с „\*“), са изброени по честота на поява в клиничните изпитвания в Таблица 1. Критериите за честота са следните:

Много чести	≥1/10
Чести	≥1/100 до <1/10
Нечести	≥1/1 000 до <1/100
Редки	≥1/10 000 до <1/1 000

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 с 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 тегло.

#### Педиатрична популация

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

- Понижен апетит
- Повишен апетит



- Хиперхлоремична ацидоза
- Хипокалемия
- 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 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

Системно-органични класове	Многочести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит*				
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, хипокалемия, повишен апетит, полидипсия	Хиперхлоремична ацидоза	
Психични нарушения	Депресия	Браdifрения, инсомния, нарушение на способността за изразяване, безпокойство, състояние на	Суицидна идеация, опити за самоубийство, халюцинации,	Мания, паническо разстройство, чувство на отчаяние*, хипомания	



		<p>обърканост, дезориентация, агресия, промени в настроението, възбуда, колебания в настроението, потиснатост, гняв, абнормно поведение</p>	<p>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</p>		
<p>Нарушения на нервната система</p>	<p>Парестезия, сомнолен-тност, замаяност</p>	<p>Нарушено внимание, смущения в паметта, амнезия, когнитивни нарушения,</p>	<p>Потиснато ниво на съзнание, гранд мал конвулсии, увреждане на зрителното</p>	<p>Апраксия, нарушен циркаден ритъм на съня, хиперестезия,</p>	



		психични 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, хипер-сомния, афазия, репетитивна реч, хипокинезия, дискинезия, постурална замаяност, некачествен сън, чувство на парене, загуба на сетивност, паросмия, церебеларен синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, тромавост, аура, агеузия, дисграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп, дистония, изтръпване	хипосмия, аносмия, 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, блефароспазм, засилена лакримация,	Слепота на едното око, преходна слепота, глаукома, нарушена акомодация, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на	Закрито-ъгълна глаукома*, макулопатия*, затруднено движение на очите*



			фотопсия, мидриаза, пресбиопия	клепачите*, кокоша слепота, амблиопия	
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	Диспнея при физически усилия, параназална синусова свръх- секреция, дисфония		Кашлица
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, коремн дискомфорт	Панкреатит, флатуленция, гастро- езофагеален рефлукс, болки в долната част на корема, орална хипоестезия, гингивално кървене, подуване на корема, епигастрален дискомфорт, абдоминална чувствително ст, повишено сплоно- отделяне, болки в устата, лош дъх, глосодиния		
Хепатобилиарн и нарушения				Хепатит, Чернодробна	



				недостатъчно ст	
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, периорбитален оток*, локализирана уртикария	Токсична епидермална некролиза*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, мускулни спазми, миалгия, мускулни конвулсии, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош	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,	Хипертермия, жажда, грипоподобно състояние*, забавени движения,	Отичане на лицето, калциноза	





		неразполо- жение	студени крайници, чувство на опиянение, чувство на нервност		
Изследвания	Намалено тегло	Увеличено тегло*	Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походка, понижен брой на белите кръвни клетки, повишени стойности на чернодробни те ензими	Понижени стойности на бикарбонати в кръвта	
Социални предпоставки			Неспособ- ност за учене		

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства



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

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

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

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

Тъй като антиепилептичният профил на топирамат подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABA<sub>A</sub> рецептора. Топирамат антагонизира способността на каината да активира каинат/AMPA ( $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4 пропионова киселина), подтип на възбудимите аминокиселини (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

Резултатите от две проучвания (CAPSS-326 и TOPMAT-ABS-001) върху абсансите показват, че лечението с топирамат не понижава честотата на абсансите гърчове.

#### **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 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 обратнопропорционално на дозата. Средният привиден обем на разпределение е 0,8 до 0,55 l/kg за единична доза в диапазона от 100 до 1200 mg. Наблюдава се зависимост между обема на разпределение и пола. Стойностите при жените са около 50% от тези при мъжете 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 лекарственометаболизиращи 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 µg/ml. След прилагане на многократни дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно средният плазмен на 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 ≤ 60 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 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 концентрацията. 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**

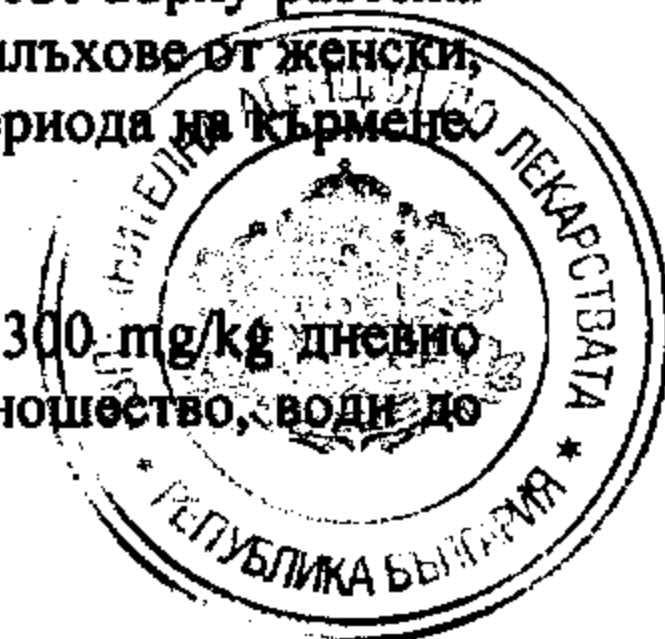
При неклинични изпитвания върху фертилитета, където майчината и бащината токсичност е не по-висока от 8 mg/kg дневно, не се наблюдават ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози от до 100 mg/kg дневно.

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

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  
Нишесте, прежелатинизирано  
Целулоза, микрокристална  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

*Филмово покритие за Taloram 25 mg - Opadry II white 85F18422*

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид  
Макрогол 3350  
Талк

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

Поливинилов алкохол  
Талк  
Титанов диоксид  
Макрогол 3350  
Лецитин (Соя) (E322)  
Жълт железен оксид (172)

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

Поливинилов алкохол  
Талк  
Титанов диоксид  
Макрогол 3350  
Жълт железен оксид (172)  
Лецитин (Соя) (E322)

*Филмово покритие за Taloram 200 mg - Opadry II pink, 85G34776*

Поливинилов алкохол  
Талк  
Титанов диоксид  
Макрогол 3350  
Червен железен оксид (172)  
Лецитин (Соя) (E322)

### 6.2. Несъвместимости

Неприложимо



**6.3. Срок на годност**

3 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура 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 банка от HDPE:

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

По 30 броя таблетки в полиетиленова банка, по 1 банка 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**

“Актавис” ЕАД  
ул. “Атанас Дуков” № 29  
1407 София,  
България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Талопам 25 mg таблетки - Рег. № 20070025  
Талопам 50 mg таблетки - Рег. № 20070026  
Талопам 100 mg таблетки - Рег. № 20070027  
Талопам 200 mg таблетки - Рег. № 20070028

**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**

Май 2013 г.

