

11.03.09

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТИДИАН 25 mg филмирани таблетки  
TIDIAN 25 mg film-coated tablets

ТИДИАН 50 mg филмирани таблетки  
TIDIAN 50 mg film-coated tablets

ТИДИАН 100 mg филмирани таблетки  
TIDIAN 100 mg film-coated tablets

ТИДИАН 200 mg филмирани таблетки  
TIDIAN 200 mg film-coated tablets

топирамат (topiramate)

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ТИДИАН 25 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg топирамат (topiramate).

Помощно вещество: 48 mg лактоза монохидрат

ТИДИАН 50 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg топирамат (topiramate).

Помощно вещество: 95.9 mg лактоза монохидрат

ТИДИАН 100 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg топирамат (topiramate).

Помощно вещество: 191.8 mg лактоза монохидрат

ТИДИАН 200 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg топирамат (topiramate).

Помощно вещество: 124.5 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ТИДИАН 25 mg филмирани таблетки: Бели, овални филмирани таблетки с надпис 'Т' от едната страна и '25' от другата.

ТИДИАН 50 mg филмирани таблетки: Оранжеви, овални филмирани таблетки с надпис 'Т' от едната страна и '50' от другата.

ТИДИАН 100 mg филмирани таблетки: Жълти, овални филмирани таблетки с надпис 'Т' от едната страна и '100' от другата.

ТИДИАН 200 mg филмирани таблетки: Розови, овални филмирани таблетки с надпис 'Т' от едната страна и '200' от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### *Епилепсия*

Възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст: монотерапия при пациенти с епилепсия с начални парциални пристъпи и/ или с генерализирани тонично-клонични пристъпи.

Възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст: допълнителна терапия на пациенти с епилепсия с начални парциални пристъпи и/ или с генерализирани тонично-клонични пристъпи.



начални парциални пристъпи и/ или с генерализирани тонично-клонични пристъпи.

### **Мигрена**

Възрастни: втора линия терапия за профилактика на мигренозно главоболие.

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

#### **Общи принципи**

За оптимален контрол на пристъпите както при възрастни, така и при деца, се препоръчва лечението да започне с ниска доза, последвана от титриране до ефикасна доза. Таблетките не трябва да се разчупват. Не е необходимо да се мониторира концентрацията на топирамат за оптимизиране на лечението с медикамента. Рядко, при добавяне на топирамат към фенитоин може да се наложи коригиране на дозата на втория продукт за постигане на оптимална клинична ефикасност. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин към лечение с топирамат може да изисква корекция на дозата TIDIAN.

TIDIAN може да се приема без съобразяване с хранене.

### **Епилепсия**

#### **а) Монотерапия**

##### **Общи принципи**

При пациенти, които преминават към монотерапия с топирамат, трябва да се преценят ефектите върху контрола върху пристъпите при прекратяване на приема на съпровождащото противоепилептично лечение. Освен в случаите, когато по съображения за безопасност не се налага рязко прекратяване на съпровождащото противоепилептично лечение, се препоръчва постепенно прекратяване приблизително с една трета от дозата на прилаганото съпровождащо противоепилептично лечение на всеки 2 седмици. Когато се спират ензимни индуктори, нивата на топирамат се повишават. Понижение на дозата топирамат може да се наложи по клинични показания.

##### **Възрастни и младежи на и над 12 годишна възраст**

Титрирането трябва да започне с 25 mg за една седмица. След това дозата следва да се увеличава през интервали от 1- или 2-седмици със стъпки от 25 или 50 mg/ден, прилагани в две разделни дози. Ако пациентът не понесе добре схемата на титриране, могат да се използват по-малки стъпки или по-продължителни интервали. Дозата и скоростта на титриране следва да зависят от клиничните резултати.

Препоръчителната начална таргетна дневна доза за топирамат монотерапия е 100 mg, а максималната препоръчителна дневна доза е 400 mg.

Тези препоръки за дозиране се отнасят до всички възрастни, включително в напреднала възраст, при отсъствие на подлежащо бъбречно заболяване.

#### **б) Съпровождащо лечение на епилепсия**

##### **Възрастни и младежи на и над 12 годишна възраст**

Лечението следва да започне с 25 -50 mg за нощ за 1 седмица. След това дозата следва да се увеличава през интервали от 1- или 2-седмици със стъпки от 25 или 50 mg/ден (до 100 mg), прилагани в две разделни дози. Скоростта на титриране следва да зависи от клиничните резултати. При някои пациенти терапевтична ефикасност може да се постигне с еднократна дневна доза.

Според резултатите от клиничните изпитвания, при съпровождащо лечение доза от 200 mg се счита за минимална ефикасна доза. В клинични проучвания минималната ефикасна доза на съпровождащото лечение е 200 mg. Поради това тя се счита за минималната ефикасна доза. Обичайната обща дневна доза е 200 mg до 400 mg, разделени на две дози. Някои пациенти може да се нуждаят от максимални дози 800 mg на ден.



По отношение на елиминирането на топирамат от кръвната плазма при курс хемодиализа, дозата би следвало в дните на хемодиализа да се увеличи с около половин дневна доза при диализирани пациенти с епилепсия.

Тази съпровождаща доза би следвало да се приложи в две дози, в началото и край на диализата. Нивото на съпровождащата доза може да варира в зависимост от използваната технология на диализа.

Схемата на дозиране важи за всички възрастни, включително и в напреднала възраст, които няма бъбречно увреждане (вижте точка 4.4).

### **Мигрена**

#### **Възрастни**

Титрирането трябва да започне с 25 mg на нощ за една седмица. След това дозата следва да се увеличава съ стъпки от 25 mg/ден прилагани през интервали от 1 седмица. Ако пациентът не може да понесе добре схемата на титриране, могат да се използват по-продължителни интервали между корекциите на дозите.

Препоръчителната дневна доза топирамат като лечение за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg/ден, прилагани в две разделни дози. Някои пациенти са били успешно лекувани с обща дневна доза от 50 mg/ден. Дозата и скоростта на титриране би следвало да се определят от клиничните резултати.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към някои от съставките на лекарствения продукт.

Лечение за профилактика на мигрена: По време на бременност и при жени в детородна възраст, ако не използват ефективен метод за контрацепция. Появата на гърчове по време на бременност представлява сериозен риск за майката и детето. Предотвратяването на гърчове посредством топирамат, при условие, че се дава за точната индикация, надделява над риска от малформации. Предотвратяването на мигренозните пристъпи обаче не оправдава този риск. Следователно индикацията на топирамат за профилактика на мигренозни пристъпи е противопоказан по време на бременност и при жени с детороден потенциал, ако не използват ефикасен метод за контрацепция (виж раздел 4.6).

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

При пациенти с или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, противоепилептичните медикаменти, включително топирамат, би следвало да се спират постепенно за минимизиране на потенциала от пристъпи или повишена честота на пристъпи. В клинични изпитвания дневната доза се понижава през седмични интервали с 50-100 mg при възрастни с епилепсия и с 25-50 mg при възрастни на топирамат в дози до 100 mg/ден за профилактика на мигрена. В клинични изпитвания с деца, топирамат се спира постепенно за период от 2-8 седмици. В случаи, когато се налага рязко спиране по медицински индикации, се препоръчва наблюдение на пациента.

Основният път на елиминиране на непроменен топирамат и неговите метаболити е бъбречното елиминиране, което зависи от бъбречната функция, но не зависи от възрастта. При пациенти със средно-тежко и тежко увреждане на бъбреците може да са необходими 10 до 15 дни за достигане на постоянни плазмени концентрации в сравнение с 4 до 8 дни при пациенти с нормална бъбречна функция. При всички пациенти схемата на титриране трябва да се води от клиничните резултати (т.е. контрол на пристъпите, избягване на нежеланите реакции), като се има пред вид, че при индивиди с доказано бъбречно увреждане може да е нужно по-продължително време за постигане на състояние на устойчиво равновесие при всяка доза.

При използване на топирамат адекватното оводняване е особено важно. Оводняването на организма може да намали риска от формиране на бъбречни камъни (вижте по-долу). Подходящото





оводняване, което е много важно, особено при повишена физическа активност, като физически упражнения или излагане на по-високи температури, може да намали риска от свързани с горещина нежелани реакции.

#### Смущения на настроението/депресии

При лечение с топирамат се наблюдава повишена честота на депресия и смущения в настроението.

#### Опити за самоубийство

При пациенти, лекувани с анти-епилептични средства при няколко индикации, са наблюдавани суицидни мисли или опити за самоубийство. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на епилептични лекарства показва леко повишен риск от суицидни мисли и поведение. Механизмът на този риск не е известен и е възможно наличните данни да не изключват повишаване на риска при топирамат.

За това при пациенти (особено при тези с анамнеза за депресия и/или суицидно поведение, подрастващи и по-млади индивиди, които могат да бъдат предразположени към по-висок риск от идеи за и опити самоубийство) би следвало да се наблюдават за поява на суицидни мисли и поведение и да се предприема подходящо лечение. Пациенти (и тези, които се грижат се за тях) трябва да бъдат посъветвани да търсят медицинска помощ, ако се появят признаци за суицидни мисли или поведение.

#### Нефролитиаза

Някои пациенти, особено тези с предразположение към нефролитиаза, може да бъдат при повишен риск от формиране на бъбречни камъни и свързаните с това симптоми, като бъбречна колика, болка в бъбреците или болка в хълбока (слабините).

Рисковите фактори за нефролитиаза включват лична и семейна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от рисковите фактори не представлява надежден прогностичен фактор за формиране на бъбречни камъни при лечение с топирамат. Освен това и пациентите провеждащи лечение с други медикаменти свързани с нефролитиаза могат да бъдат при повишен риск.

#### Увредена чернодробна функция

При пациенти с чернодробно увреждане топирамат следва да се прилага внимателно, тъй като клирънсът на топирамат може да бъде понижен.

#### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Синдром на остра миопия свързан с вторична закритоъгълна глаукома се наблюдава при пациенти на топирамат. Симптомите включват остро начало на понижена зрителна острота и/или очна болка. Офталмологичните прояви могат да включват миопия, намаляване дълбочината на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане.

Мидриаза може да има или да няма. Синдромът може да бъде свързан със супрацилиарен излив водещ до приедно изместване на лещата и ириса, блокиране на пътищата за дрениране на вътреочната течност, с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите най-често се появяват до 1 месец след започване на лечението с топирамат. За разлика от първичната закритоъгълна глаукома, която рядко се среща при възраст под 40 години, вторичната закритоъгълна глаукома свързана с топирамат се наблюдава при пациенти както в детска възраст, така и при възрастни. Лечението включва прекратяване приложението на топирамат колкото е възможно по-бързо под наблюдението на лекар, както и подходящи мерки за понижаване на вътреочното налягане.

Това лечение се определя от офталмолог според резултатите от офталмоскопския преглед.

Повишеното вътреочно налягане с произволна етиология, ако се остави нелекувано, може да доведе до тежки последици включително постоянна загуба на зрение.



### Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремична, без анионно несъответствие метаболитна ацидоза (т.е. понижен серумен бикарбонат под нормалните референтни стойности при липса на респираторна алкалоза) се свързва с лечение с топирамат. Понижението на серумния бикарбонат се дължи на потискащия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип понижение на бикарбонат има в началото на лечението, макар че може да се развие във всеки момент по време на лечението. Понижението е обикновено леко до умерено (средно понижение от 4 mmol/l при дози от 100 mg/ден или повече при възрастни и при приблизително 6 mg/kg/ден при пациенти в детска възраст). Рядко при пациентите има понижение до стойности под 10 mmol/l. Състояния, които предразполагат към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки дихателни нарушения, епилептичен статус, диария, опирации, кетогенна диета или определени медикаменти) могат да подсилват понижаващия бикарбонатите ефект на топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза при пациенти в детска възраст може да забави скоростта на растежа. Ефектът на топирамат върху растежа и свързаните с костите последствия не е бил предмет на системно проучване при популации деца и възрастни.

В зависимост то подлежащото състояние, по време на лечение с топирамат се препоръчва подходящо изследване, включително определяне нива на серумни бикарбонати. Ако се развие и задържи митаболитна ацидоза, следва да се прецени понижаване на дозата или прекратяване на лечението (използвайки променящи се дози).

### Олигохидроза и хипертермия

Има съобщения за олигохидроза (по-слабо изпотяване), рядко водеща до хоспитализация, във връзка с използване на топирамат. Повечето от съобщенията са при деца. Пациенти, особено в детска възраст, лекувани с топирамат би следвало да бъдат под непрекъснато наблюдение за поява на по-слабо изпотяване и повишена телесна температура, особено при висока околна температура. TIDIAN би следвало да се използва внимателно, когато се предписва с други медикаменти, които предразполагат пациентите към свързани с горещина смущения; тези медикаменти включват, без да се ограничават само до тях, други карбоанхидразни инхибитори и медикаменти с антихолинергична активност.

### Хранителни добавки

Хранителните добавки или приемането на повече храна може да се имат пред вид, ако пациентът губи тегло докато провежда лечение с топирамат.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна непоносимост не трябва да приемат това лекарство.

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

В тази точка са обобщени промени с ефект  $\geq 15\%$ .

#### *Ефекти на топирамат върху други протиепилептични продукти*

Комбинирането на топирамат с други протиепилептични медикаменти (съдържащи фенитоин, карбамазепин, валпоровеа киселина, фенобарбитал, примидон) няма ефект върху техните равновесни плазмени концентрации, освен при изключения, когато добавянето на топирамат към фенитоин може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на фенитоин. Това може да се причинява от потискане на полиморфната изоформа на специфичен ензим (CYP2C9). Така или всеки пациент лекуван с фенитоин, нивата на фенитоин би следвало да се наблюдават в случай на



клинични прояви или симптоми на интоксикация.

Проучване върху фармакокинетичното взаимодействие при пациенти с епилепсия на топирамат в комбинация с ламотрижин показва, че топирамат в дози 100 до 400 mg/ден няма ефект върху равновесната плазмена концентрация на ламотрижин. Освен това няма промяна и в равновесните плазмени концентрации на топирамат по време или след спиране на лечението с ламотрижин (средна доза 327 mg/ден).

#### Ефекти на други противоепилептични продукти върху топирамат

Фенитоин и карбамазепин понижават плазмените концентрации на топирамат и тяхното включване или спиране в курс на лечение с топирамат, в тази връзка, би следвало да се съпровожда с титриране на дозата топирамат до постигане на клиничен отговор.

Въвеждането или спирането на валпоровеа киселина не води до клинично значими промени в плазмените концентрации на топирамат и поради това не е нужно да се коригира дозата.

Взаимодействията са обобщени на следната таблица:

Едновременно прилаган противоепилептичен продукт	Концентрация на противоепилептичния продукт	Концентрация на топирамат
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин	↔	↓
Валпоровеа киселина	↔	↔
Ламотрижин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	NS
Примидон	↔	NS

↔ ... без промени в плазмените концентрации (промени до 15%)

\*\* ... повишаване на плазмената концентрация в изолирани случаи

↓ ... понижение на плазмената концентрация

NS ... не е проучено

#### Други взаимодействия

**Дигоксин:** При проучване върху еднократно дозиране, зоната под кривата на плазмената концентрация (AUC) за плазмения дигоксин се понижава с 12% поради приложението на топирамат. Клиничното значение на това наблюдение не е установено. Когато топирамат се прибави или прекрати при пациенти провеждащи лечение с дигоксин, трябва да се отдели специално внимание на рутинното наблюдение върху нивата на серумния дигоксин.

**Вещества с централно потискащо действие:** Едновременното приложение на топирамат, приемане на алкохол и приложение на други вещества с централно потискане не е било предмет на клинична проверка и не се препоръчва.

**Орална контрацепция:** При фармакокинетични изпитвания със здрави доброволци, с цел проучване взаимодействието на контрацептив съдържащ 1 mg норетистерон (NET) и 35 µg етинилестрадиол (EE) и едновременно приложен топирамат в дози 50 до 200 mg/ден без друго лечение, няма статистически значими промени в зоната под кривата (AUC) на който и да е от компонентите на оралния контрацептив.

При друго изпитване има статистически значимо понижение в бионаличността на EE, когато този





от 200, 400 и 800 mg/ден се прилагат (съответно с 18%, 21% и 30%) като съпровождащо лечение на пациенти използващи валпороева киселина. И в двете проучвания топирамат в дози 50 mg/ден до 800 mg/ден не повлиява статистически значимо бионаличността на NET. Независимо от понижената бионаличност на EE в дози от 200 до 800 mg/ден, не съществува зависимо от дозата значимо понижение в бионаличността на EE в дози от 50 до 200 mg/ден. Клиничното значение на това наблюдение не е установено. Необходимо е да се вземе пред вид възможното понижение в ефикасността на контрацептивите и в повишаване честотата на възможна поява на междуменструално кървене при жени използващи комбинирана хормонална контрацепция едновременно с топирамат. Пациентите използващи контрацепция съдържаща естрогени би следвало да бъдат уведомени, че е необходимо да информират за всяка промяна в менструалното кървене. Ефикасността на контрацепцията може да бъде намалена при липса на междуменструално кървене.

**Литий:** При здрави доброволци има видимо понижение (18% за AUC) при системно приложение на литий при едновременно приложение с топирамат 200 mg/ден. При пациенти с биполарно нарушение фармакокинетиката на литий не се повлиява при лечение с топирамат в дози 200 mg/ден; съществува, обаче, повишен системен ефект (26% за AUC) след дози топирамат до 600 mg/ден. Нивата на литий следва да се мониторира при едновременно приложение с топирамат.

**Рисперидон:** Проучванията върху взаимодействията медикамент-медикамент при еднократно и многократно дозиране на здрави доброволци и пациенти с биполарно нарушение дава сходни резултати. Когато се прилага едновременно с топирамат в ескалиращи дози 100, 250 и 400 mg/ден, има понижение на системния ефект на рисперидон (прилаган в дози в диапазона 1 до 6 mg/ден) (16% и 33% за равновесна AUC при дози съответно 250 и 400 mg/ден). Наблюдават се минимални промени във фармакокинетиката на общата активна молекула (рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон), без промени в 9-хидроксирисперидон. Няма клинично значими промени в системния ефект на рисперидон или топирамат, поради което тези реакции вероятно са клинично незначими.

**Хидрохлортиазид (HCTZ):** Проучване върху взаимодействие медикамент-медикамент проведено при здрави доброволци оценява равновесната фармакокинетика на хидрохлортиазид (25 mg/24 h) и топирамат (96 mg/12h) когато се прилагат самостоятелно или едновременно. Резултатите от това проучване показват, че  $C_{max}$  на топирамат се повишава с 27% и AUC се повишава с 29%, когато се добави хидрохлортиазид към топирамат. Клиничното значение на тази промяна не е известно. Добавянето на хидрохлортиазид към лечение с топирамат може да налага коригиране на дозата топирамат. Равновесната фармакокинетика на хидрохлортиазид не се влияят значимо от едновременното приложение на топирамат. Резултатите от клиничната лаборатория показват понижение на серумния калий след приложение на топирамат или хидрохлортиазид, което е изразено при комбинирано приложение на хидрохлортиазид и топирамат.

**Метформин:** Проучване върху взаимодействията медикамент-медикамент проведено при здрави доброволци прави оценка на равновесната фармакокинетика на метформин и топирамат в плазма, когато метформин и топирамат се прилагат едновременно. Резултатите от това проучване показват, че средната стойност на  $C_{max}$  за метформин и средната  $AUC_{0-12h}$ , се повишават съответно с 8% и 25%, като средният орален плазмен клирънс се понижава с 20%, когато метформин се прилага едновременно с топирамат. Топирамат не повлиява  $t_{max}$  на метформин. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е добре изяснена. Оралният плазмен клирънс на топирамат се понижава при едновременно приложение с метформин. Големината на промяната в клирънса не е известна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е добре изяснена. Когато топирамат се прилага или прекрати при пациенти провеждащи лечение с метформин, трябва да се отдели специално



внимание на рутинното наблюдение върху нивата на техния диабет.

**Пиоглитазон:** Проучване върху взаимодействие медикамент-медикамент проведено при здрави доброволци оценява равновесната фармакокинетика на топирамат и пиоглитазон, когато се прилагат самостоятелно или едновременно. Наблюдава се понижение от 15% в  $AUC_{t,ss}$  на пиоглитазон, бе промяна на  $C_{max,ss}$ . Няходката няма статистическа значимост. Освен това се наблюдава понижение на активни хидроксид-метаболит с 13% и 16% съответно за  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$ , както и 60% понижение на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$  на активния кето-метаболит. Клиничното значение на тези резултати не е известно. Когато топирамат се прибави или прекрати при пациенти провеждащи лечение с пиоглитазон, или пиоглитазон се добави към лечение топирамат, следва да се отдели специално внимание на рутинното наблюдение на пациентите за адекватен контрол на техния диабет.

**Глибенкламид:** Проучване върху взаимодействието медикамент-медикамент при пациенти с диабет тип 2 оценява равновесната фармакокинетика на глибенкламид (5 mg/ден) самостоятелно или едновременно с топирамат (150 mg/ден). Има 25% понижение на  $AUC_{24}$  на глибенкламид при едновременно приложение с топирамат. Системният ефект на активните метаболити, 4-транс-хидроксид-глибенкламид (M1) и 3-цис-хидроксидглибенкламид (M2), се понижава съответно с 13% и 15%. Равновесната фармакокинетика на топирамат остава неповлияна от едновременно прилагания глибенкламид. Когато топирамат се прибави към лечение с глибенкламид или глибенкламид се добави към лечение с топирамат, следва да се отдели специално внимание на рутинното наблюдение на пациентите за адекватен контрол на техния диабет.

**Други форми на взаимодействие:**

**Медикаменти, предразполагащи към нефролитиаза**

Топирамат, използван едновременно с други продукти предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. Когато се използва топирамат, подобни продукти следва да се избягват, тъй като те могат да създадат физиологична среда, която повишава риска от формиране на бъбречни камъни.

**Валпоровеа киселина**

Едновременното приложение на топирамат и валпоровеа киселина се свързва с хиперамонемия, с или без енцефалопатия, при пациенти, които са проявили поносимост всеки от медикаментите поотделно. В повечето случаи симптомите и проявите отслабват с прекратяването на всеки от медикаментите.

Тази нежелана реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие. Не се наблюдава връзка между амонемия и монотерапия с топирамат или съпровождащо лечение с друг противоепилептичен медикамент.

Едновременно прилаган лекарствен продукт	Концентрация едновременно прилагания лекарствен продукт	Концентрация на топирамат
Амитриптилин	↔ 20% повишение на $C_{max}$ и AUC на нортриптилин метаболит	NS
Дихидроерготамин (орално и подкожно)	↔	↔
Халоперидол	↔	NS





Пропранолол	31% повишение на AUC на редуциран метаболит ↔ 17% повишение в C <sub>max</sub> на 4-ОН пропранолол (топирамат 50 mg/12 h)	16% повишение в C <sub>max</sub> , 17% повишение на AUC (80 mg пропранолол/ 12 h)
Суматриптан (орално и подкожно)	↔	NS
Пицотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% понижение в AUC на дилтиазем и 18% понижение на DEA и ↔ DEM	20% повишение на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% повишение на AUC (TPM 50 mg q12h) <sup>b</sup>	↔

a % стойности са средните промени в C<sub>max</sub> или AUC при монотерапия  
↔ - без ефект върху C<sub>max</sub> и AUC (≤15% промяна) на първичното лекарство  
NS – не е проучено  
DEA = дез-ацетил-дилтиазем, DEM= N-деметил-дилтиазем  
b AUC на флунаризин се повишава с 14% при провеждащи лечение само с флунаризин. Повишеното въздействие може да се дължи на акумулирането в хода на постигане на състояние на устойчиво равновесие.

**Други фармакокинетични проучвания върху лекарствените взаимодействия:** Проведени са клинични проучвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други продукти. Промените в C<sub>max</sub> или AUC в резултат на тези взаимодействия са представени по-долу. Втората колона (лекарствена концентрация) описва как се повлиява от добавянето на топирамат концентрацията на лекарствения продукт посочен в първата колона. Третата колона (концентрации на топирамат) показва как едновременното приложение на лекарствения продукт от първата колона променя концентрацията на топирамат.

#### Лабораторни изследвания

Резултатите от клиничните изпитвания показват, че топирамат се свързва със средно понижение от 4 mmol/l в нивото на серумния бикарбонат. (вижте точка 4.4)

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Риск свързан с епилепсия и противоепилептични продукти като цяло.

Поради по-високият риск от вродени малформации при новородени от майки лекувани с противоепилептични продукти, жените във фертилна възраст не би следвало да започват противоепилептично лечение без консултация с лекар – специалист. Необходимо е да се избягва използването на противоепилептични продукти, когато е възможно.



противоепилептично лечение би следвало да се прецени в случай на планирано забременяване. При новородени от майки с епилепсия получаващи противоепилептично лечение по време на бременност, общата честотата на малформациите е 2 до 3 пъти по-висока от честотата (приблизително 3%) в общата популация. Лечението с множество противоепилептични продукти може да се свърже с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапия, поради което е нужно винаги когато е възможно да се прилага монотерапия. Най-честите малформации са заешка уста, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба.

Въпреки тези потенциални рискове не би следвало да се предприема внезапно прекратяване на противоепилептичното лечение, тъй като това може да доведе до внезапни пристъпи, което може да има тежки последствия и за майката, и за плода.

Както при други противоепилептични средства, топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентарната бариера.

Няма проучвания върху използването на топирамат при бременни жени. Топирамат следва да се използва при бременност само когато потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

При пазарния опит има съобщения за случаи на хипоспадия при новородени от мъжки пол изложени *in utero* на въздействието на топирамат, с или без други антиконвулсанти. Причинна връзка с топирамат не е била установена.

Преди да започне лечение с топирамат всяка жена във фертилна възраст трябва да бъде напълно информирана за възможните ефекти на топирамат върху плода преди раждане, като рисковете следва да се обсъдят с пациента във връзка с ползата от лечението с топирамат при профилактика на мигрена.

Препоръчително е жените във фертилна възраст да използват адекватна контрацепция.

Топирамат се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове. Екскретирането на топирамат в кърмата при хора не е оценено в контролирани проучвания. Ограничените наблюдения на пациенти предполагат екстензивна екскреция на топирамат в кърмата. Тъй като много медикаменти се екскретират в кърмата при хора, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или лечението с медикамента, като се вземе пред вид значението на медикамента за майката.

#### Профилактика на мигрена:

Лечение за профилактика на мигренозна: топирамат е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. (виж раздел 4.3)

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

Както всички противоепилептични продукти топирамат действа върху централната нервна система и може да причини сънливост, замаяване или други подобни симптоми. Тези иначе леки до средно тежки нежелани реакции са потенциално опасни при пациенти шофиращи превозно средство или работещи с машини, особено докато не придобият опит с използването на медикамента.

Лекарят следва да взема индивидуални решения за извършването на тези дейности.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Отчетите за нежеланите лекарствени реакции са в съответствие с класификацията на MedDRA. Повечето от наблюдаваните при клиничните изпитвания нежелани реакции са леки и свързани с дозата. Те обикновено се проявяват за първи път във фазата на титриране на дозата и често персистират във фазата на поддържащо лечение, но рядко започват във фазата на поддържащо лечение. По-високата скорост на титриране и по-високата начална доза се свързват с по-висока честота на нежелани реакции водещи до прекратяване на лечението.

Тъй като топирамат най-често е прилаган едновременно с други противоепилептични продукти, не е възможно да се определи кои продукти се свързват с нежелани лекарствени реакции.

#### 4.8.1 Допълнително лечение на епилепсия при клинични изпитвания

##### Възрастни



При двойно-слепи клинични изпитвания с пациенти с бърза фаза на титриране на дозата, нежеланите реакции наблюдавани с честота от 5% или повече и наблюдавани с по-висока честота при третирани с топирамат възрастни пациенти в сравнение с плацебо третирани възрастни пациенти, включват сънливост, замайване, нервност, атаксия, умора, говорни смущения, психомоторно забавяне, абнормно зрение, неспецифични смущения на паметта, объркване, парестезия, двойно виждане, анорексия, нистагъм, гадене, понижено тегло, експресивни говорни смущения, увредена концентрация/внимание, депресия, коремна болка, астения и промени в настроението.

Нежелани реакции с по-малка честота, но считани за потенциално значими от медицинска гледна точка включват променен вкус, тревога, неспецифични когнитивни смущения, емоционална лабилност, променена координация, абнормна походка, апатия, психози/психотични симптоми, агресивни реакции/поведение, левкопения и нефролитиаза. В допълнение има изолирани случаи на тромбемболични събития, макар че причинната връзка с лекарството не е била определена.

#### Деца

При двойно-слепи клинични изпитвания, нежеланите реакции наблюдавани с честота от 5% или повече и наблюдавани с по-висока честота при третирани с топирамат пациенти в детска възраст в сравнение с плацебо третирани пациенти в детска възраст, включват сънливост, анорексия, умора, нервност, личностни нарушения, увредена концентрация/внимание, агресивни реакции, понижено тегло, абнормна походка, промени в настроението, атаксия, повишено слюноотделяне, гадене, неспецифични проблеми с паметта, хиперкинезия, замайване, говорни смущения, парестезия.

Нежелани реакции с по-малка честота, но считани за потенциално значими от медицинска гледна точка включват емоционална лабилност, тревога, апатия, неспецифични когнитивни смущения, психомоторно забавяне, объркване, халюцинации, депресия и левкопения.

#### Монотерапия в клинични изпитвания

Качествените видове нежелани реакции наблюдавани при клинични изпитвания върху монотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните при допълнително лечение. С изключение на парестезия и умора, честотата на нежеланите лекарствени реакции е подобна или по-ниска при изпитванията върху монотерапия в сравнение с изпитванията с допълнителното лечение.

#### Възрастни

При двойно-слепи клинични изпитвания се наблюдават следните нежелани реакции, наблюдавани с честота по-висока или равна на 10% при лекувани с топирамат възрастни пациенти. парестезия, главоболие, умора, замайване, сънливост, понижено тегло, гадене и анорексия.

#### Деца

При двойно-слепи клинични изпитвания се наблюдават следните нежелани реакции, наблюдавани с честота по-висока или равна на 10% при лекувани с топирамат пациенти в детска възраст: главоболие, умора, анорексия и сънливост.

#### Лечение на мигрена

При двойно-слепи клинични изпитвания, клинично значимите нежелани реакции наблюдавани с честота от 5% или повече и наблюдавани с по-висока честота при третирани с топирамат пациенти в сравнение с плацебо третирани пациенти, включват умора, парестезия, замайване, хипоестезия, експресивни езикови нарушения, гадене, диария, диспепсия, сухота в устата, понижено тегло, анорексия, сънливост, неспецифични смущения на паметта, увредена концентрация/внимание, безсъние, тревожност, промени в настроението, депресия, променен вкус, абнормно зрение.

Пациенти лекувани с топирамат имат промени в телесното тегло, които са доза зависими.





Тези промени не се наблюдават в групата на плацебо. Средни промени от 0.0%, 2.3%, 3.2% и 3.8% се наблюдават в групата съответно на плацебо, topiramate 50, 100 и 200 mg.

#### 4.8.4 Пазарен и друг опит

В следващата таблицата са обобщени нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения при пазарната реализация на топарамат по света, групирани по MedDRA терминология и тяхната честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$ , до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\,000$ , до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\,000$ , до  $< 1/1\,000$ )

Много редки ( $< 1/10\,000$ ),

Не известни (не могат да се оценят по достъпните данни).

Представените по-долу стойности за честота отразяват съобщаваните за нежелани лекарствени реакции от спонтанни съобщения и не дават по-точна представа от тази, която би могла да бъде получена в клинични или експериментални проучвания.

Има изолирани съобщения за хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти приемали множество различни медикаменти по време на лечение с топарамат.

Има изолирани съобщения и за булозни кожни и лигавични реакции (включително еритема мултиформе, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). Повечето от тези съобщения са наблюдавани при пациенти приемали и други медикаменти свързани с булозни кожни и лигавични реакции.

Рядко при използване на топарамат се съобщава за олигохидроза. Повечето от тези съобщения са били при деца.

Съобщения за нежелани лекарствени реакции при пазарната реализация:

Класификация на MedDRA Система орган клас	честота	Нежелани лекарствени реакции реакции
Изследвания	Нечести	Повишаване на чернодробните ензими
	Редки	Намаляване на телното
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	Чести	Анемия, епистакис, пурпура
	Много редки	Левкопения и неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на нервната система	Чести	Треперене, необичайна походка
	Нечести	Хипокинезия, ступор
	Редки	парестезия, гърчове, главоболие
	Много редки	говорни смущения, загуба на вкусови усещания, амнезия, увреждане на паметта, гърчове при прекратяването (виж раздел 4.4)
Нарушения на окото	Редки	зрителни смущения, намалена зрителна острота
	Много редки	миопия, закритоъгълна



		глаукома (виж раздел 4.4), болка в окото
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Нарушения на стомашно-чревния тракт	Чести	Констипация
	Редки	Гадене
	Много редки	Диария, коремна болка, повръщане
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Инконтиненция, нефролитиаза (виж раздел 4.4)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Нечести	Фоликулит, пруритус
	Редки	алопеция
	Много редки	обрив
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	анорексия
	Много редки	митаболитна ацидоза (виж раздел 4.4.), понижен апетит, хиперамонемия (виж раздел 4.5)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Скелетни болки, алергични реакции
	Редки	Умора
	Много редки	Пирексия, абнормно усещане, астения
Нарушения на репродуктивната система	Чести	Менструални нарушения, импотентност
Психични нарушения	Много чести	Чувство на безпокойство
	Чести	Еуфория, понижено либидо, психози или психотични симптоми
	Нечести	Суицидни идеации, опити за самоубийство (виж раздел 4.4), обърканост, нарушения при изразяване
	Редки	Депресии (виж раздел 4.4), тревожност, сънливост
	Много редки	Инсомния, обърканост, агресия, халюцинации, психотични нарушения

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми

Има съобщения за предозиране на топирамат. Проувите и симптомите включват пристъпи, сънливост, говорни смущения, намалена зрителна острота, двойно виждане, увредени психични функции, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотензия, коремна болка, безпокойство, замаяване и депресия. Клиничните последствия в повечето случаи не са тежки, но има съобщения за смъртни случаи след предозиране едновременно с много лекарства, включително и топирамат.

Предозирането на топирамат може да причини тежка митаболитна ацидоза (вижте точка 4.4).

Пациент, приел доза изчислена в диапазона 96-110 g топирамат, е приет в болница и продължила 20-24 часа и последвана от пълно възстановяване след 3-4.



## Лечение

При остро предозирание на топирамат, ако приемането е станало неотдавна, стомахът следва незабавно да бъде изпразнен с лаваж или индуциране на повръщане. Установено е, че активният въглен абсорбира топирамат *in vitro*. Лечението следва да бъде поддържащо. Няма данни хемодиализата да представлява ефикасно средство за отстраняване на топирамат от организма. Пациентът следва да бъде добре оводнен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

*Фармакотерапевтична група:* Антиепилептици, антиконвулсанти, други антиепилептици, топирамат

АТС код: N03AX11

Топирамат се класифицира като сулфамат – субституиран монозахарид (механизмът на антиконвулсивното действие на топирамат не е добре уточнен). Електрофизиологични и биохимични проучвания върху култивирани неврони показват съществуването на три свойства, които могат да допринесат за антиепилептичната ефикасност на топирамат. Акционните потенциали предизвикани от непрекъснатата деполяризация на невроните са блокирани от топирамат по време-зависим модел. Това предполага зависимо от състоянието блокиращо действие върху натриевите канали. Топирамат повишава честотата, с която гамааминобутират (GABA) активира GABA<sub>A</sub> рецепторите и улеснява способността на GABA да индуцира постъпването на хлоридни йони в невроните. Това означава, че топирамат усилва активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се блокира от флумазенил, бензодиазепинов антагонист, нито пък топирамат удължава времето за отваряне на каналите, което отличава топирамат от барбитуратите, променящи GABA<sub>A</sub> рецепторите.

Тъй като противоепилептичният профил на топирамат значително се отличава този на бензодиазепините, той може да променя нечувствителния към бензодиазепин подвид GABA<sub>A</sub> рецептор. Топирамат антагонизира способността на каинат да активира каинат/AMPA ( $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионова киселина) подвида на стимулиращия еминокиселинен (глутамат) рецептор, но няма видим ефект върху активността на N-метил-D-аспартат (NMDA) в NMDA рецепторния подвид. Тези ефекти на топирамат са зависими от концентрацията в границите от 1  $\mu\text{mol}$  до 200  $\mu\text{mol}$ , като минимална активност се наблюдава при 1  $\mu\text{mol}$  до 10  $\mu\text{mol}$ .

В допълнение, топирамат потиска някои изоензими на карбоанхидраза. Фармакологичният ефект е много по-слаб от този на ацетазоламид, известен карбоанхидразен инхибитор, и не се счита за основен компонент на противоепилептичната активност на топирамат.

В предклинични проучвания топирамат има противогърчова активност при извършван на плъхове и мишки максимален електрошок пристъпен тест и е ефикасен в модел на епилепсия при гризачи, който включва тонични и абсенс-подобни пристъпи при спонтанните епилептични и тонични и клонични пристъпи при плъхове, индуцирани при тези животни чрез стимулиране на амигдаловата зона на мозъка или чрез глобална исхемия.

Топирамат е слабо ефикасен при блокиране на клоничните пристъпи индуцирани от GABA<sub>A</sub> рецепторен антагонист, пентилентетразол.

Проучванията при мишки получавали едновременно топирамат и карбамазепин или фенobarбитал показват наличие на синергична противогърчова активност, докато комбинирането с фенитоин показва адитивна (допълнителна) противогърчова активност. В контролирани проучвания върху допълнително лечение, не се наблюдава връзка между плазмените концентрации на топирамат и неговата клинична ефикасност. Не са наблюдавани данни за поносимостта при хора.





## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на топирамат в сравнение с останалите противоепилептични продукти показва продължително време на полу-живот, линейна фармакокинетика, преобладаващ бъбречен клирънс, липса на значимо белтъчно свързване и липса на клинично значими активни метаболити.

Топирамат не е мощен ензимен индуктор, той може да се прилага без връзка с хранене и плазмените му нива трябва да бъдат рутинно мониторираны. Клиничните проучвания не показват наличие на връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите лекарствени реакции.

Топирамат се абсорбира бързо и пълно. След орално приложение на 100 mg топирамат на здрави индивиди, средна пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) от 1.5  $\mu\text{g/ml}$  се постига за 2 до 3 часа ( $T_{max}$ ). Според откритата в урина радиоактивност, средният размер на абсорбция на 100 mg орална доза маркиран с  $^{14}\text{C}$  топирамат е не по-малко от 81%.

Няма клинично значим ефект на храната върху бионаличността на топирамат.

Като цяло, 13-17% от топирамат се свързва с плазмените белтъци. Открито е свързващо място за топирамат с нисък капацитет върху повърхността на еритроцитите или в еритроцитите, което се насища при плазмена концентрация над 4  $\text{mg/ml}$ . Обемът на разпределение е обратно пропорционален на дозата. Средният доказан обем на разпределение е 0.55-0,8 l/kg телесно тегло за еднократна доза в диапазона 100 до 1200 mg. Обемът на разпределение се повлиява от пола. Обемите при жени са около 50% от тези за мъже.

Това се дължи най-вероятно на различния процент телесна мазнина в двата пола и няма значение за клиничната практика.

Топирамат не се метаболизира екстензивно (прибл. 20%) при здрави доброволци, но метабализирането му се увеличава с до 50% при пациенти провеждащи едновременно противоепилептично лечение с известни ензимни индуктори. Изолирани, характеризирани и идентифицирани от плазма, урина и фекалии при хора са шест метаболита, формирани чрез хидроксилране, хидролиза и глюкоронидация. Всеки метаболит представлява по-малко от 3% от общата радиоактивност екскретирана след приложение на маркиран с  $^{14}\text{C}$  топирамат. Два метаболита, които запазват повечето от структурите на топирамат, са показали малка или липсваща противогърчова активност.

При хора основният път на елиминиране на непроменен топирамат и неговите метаболити е през бъбрека (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от доза маркирана с  $^{14}\text{C}$ -топирамат се екскретира непроменена в урината в рамките на 4 дни. След дозиране два пъти дневно с 50 mg и 100 mg топирамат, средният бъбречен клирънс е приблизително съответно 18 ml/min и 17 ml/min. Има данни за бъбречна тубуларна реабсорбция на топирамат.

Това се подкрепя от предклиничните проучвания на плъхове, където топирамат се прилага едновременно с пробеницид и се наблюдава значително повишение на бъбречния клирънс на топирамат. Като цяло, плазменият клирънс е приблизително 20 до 30 ml/min при хора след орално приложение.

Топирамат има ниска междуиндивидова вариабилност по отношение на плазмените концентрации и в тази връзка е с предвидима фармакокинетика. Фармакокинетиката на топирамат е линейна с непроменящ се плазмен клирънс и повишаваща се зона под кривата на плазмената концентрация по дозо-пропорционален модел в границите 100 до 400 mg еднократна орална доза при здрави индивиди. При пациенти с нормална бъбречна функция може да са необходими 4 до 8 дни за постигане на устойчиви плазмени концентрации. Средната  $C_{max}$  след многократно, два пъти дневно орално дозиране на 100 mg на здрави индивиди е 6.76  $\mu\text{g/ml}$ . След прилагане на многократни дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно, средното време на определяния от плазмено елиминиране полу-живот е приблизително 21 часа.

Едновременното многократно дозиране на топирамат, 100 до 400 mg два пъти дневно, и фенитоин или карбамазепин, показва дозо-пропорционално понижаване на плазмените концентрации на топирамат. Плазменият бъбречен клирънс на топирамат се понижават при пациенти с



бъбречна функция ( $Cl_{creat} \leq 60 \text{ ml/min}$ ), а плазменият клирънс се понижава при пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза. Очакват се по-високи плазмени концентрации в устойчиво равновесие за отделна доза при пациенти с бъбречно увреждане в сравнение с такива с нормална бъбречна функция.

Топирамат се отстранява ефективно от плазмата с хемодиализа.

Плазменият клирънс на топирамат се понижава при пациенти със средно тежко до тежко чернодробно увреждане.

Плазменият клирънс на топирамат остава непроменен в напреднала възраст при отсъствие на подлежащо бъбречно заболяване.

#### *Фармакокинетика при деца на възраст под 12 години*

Фармакокинетиката на топирамат при деца, както и при възрастни провеждащи допълнително лечение, е линейна, с клирънс, който не зависи от дозата и плазмени концентрации в състояние на устойчиво равновесие нарастващи пропорционално на дозата. Децата, обаче, имат по-висок клирънс и по-кратко време на полу-елиминиране. Поради това плазмените концентрации на топирамат за същата доза в милиграми за килограм телесно тегло може да бъде по-ниска при деца в сравнение с възрастни. Както при възрастни, индуцираните от чернодробните ензими противоепилептични медикаменти понижават концентрациите в условие на устойчиво равновесие.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Топирамат се понася добре от мишки, плъхове, кучета и зайци след остро и хронично дозиране. Хиперплазия на стомашния епител се наблюдава само при гризачи, а при плъхове тя е обратима за 9 седмици след спиране на лечението.

Тумори на гладката мускулатура на пикочния мехур се наблюдават само при мишки (орални дози до  $300 \text{ mg/kg}$  за 21 месеца), и като че ли се появяват само при този животински вид. Те не се считат за клинично значими, тъй като подобни наблюдения при хора няма. Няма подобни резултати при проучване на плъхове за карциногенност (орални дози до  $120 \text{ mg/kg/ден}$  за 24 месеца).

Други ефекти на топирамат, наблюдавани при токсикологични и патологични изследвания, установени в хода на тези проучвания, могат да се свържат със слабо ензимно индуциране или ниско потискане на карбоанхидраза.

Установена е токсичност на двамата родители на доза от  $8 \text{ mg/kg/d}$  при лабораторни плъхове, но без ефект върху фертилитета и в двата пола при дози до  $100 \text{ mg/kg/d}$ .

В предклинични проучвания се наблюдава тератогенност на топирамат в проследените животински видове (мишки, лабораторни плъхове и зайци). Понижено тегло на плода и костни осификации едновременно с токсичност за майката се наблюдават при мишк след доза  $500 \text{ mg/kg/ден}$ . Общият брой фетални малформации при мишки се повишава при всички изследвани групи (доза от 20, 100 и  $500 \text{ mg/kg/ден}$ ), но не се наблюдават значими разлики или зависимост за общи или специфични малформации, което предполага, че могат да участват фактори различни от токсичност за майката.

При плъхове се забелязват зависима от дозата токсичност за майката, ембриотоксичност и токсичност аз плода (понижено тегло на плода и костни осификации) след прилагане на дози от  $20 \text{ mg/kg/ден}$ , а тератогенни ефекти (дефекти на крака и пръстите) се установяват след прилагане на дози равни или по-високи от  $400 \text{ mg/kg/ден}$ . При зайци се наблюдава зависима от дозата токсичност на майката след приложение на дози надвишаващи  $10 \text{ mg/kg/ден}$ , докато ембриотоксичност и фетотоксичност (по-висок леталитет) се наблюдават след приложение на дози  $35 \text{ mg/kg/ден}$ , а тератогенни ефекти (малформации на ребрата и гръбначния стълб) се наблюдават след дози  $120 \text{ mg/kg/ден}$ .

Тератогенните ефекти наблюдавани при плъхове и зайци са сходни на проучванията с карбоанхидразни инхибитори, и не се свързват с малформации при хора. Ефектите върху растежа



на зайци, получили дози 20 или 100 mg/kg/ден през гестационния и лактационния периоди, водят до по-ниско тегло при раждане, персистиращо и през периода на лактация (кърмене). При плъхове топирамат не преминава през плацентарната бариера. Методите *in vitro* и *in vivo* за мутагенност, не показват наличие на генотоксични ефекти при топирамат.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина:*

Лактоза монохидрат.

Натрий нишесте гликолат (Тип А)

Коповидон (К-стойност = 25-35)

Магнезиев стеарат

Колоидален силициев диоксид, безводен

#### *Обвивка:*

TIDIAN 25 mg филмирани таблетки: Opadry II Бял (титаниев диоксид E 171, полидекстроза, НРМС 2910/Хипромелоза 3сР, НРМС 2910/Хипромелоза 6сР, триетил цитрат, НРМС 2910/Хипромелоза 50сР, Макрогол/PEG 8000

TIDIAN 50 mg филмирани таблетки: Opadry II Оранжев (поливинил алкохол частично хидролизиран, титаниев диоксид E 171, макрогол/PEG 3350, талк, жълт железен оксид E 172, червен железен оксид E 172

TIDIAN 100 mg филмирани таблетки: Opadry II Жълт (поливинил алкохол частично хидролизиран, титаниев диоксид E 171, макрогол/PEG 3350, талк, жълт железен оксид E 172

TIDIAN 200 mg филмирани таблетки: Opadry II Розов (поливинил алкохол частично хидролизиран, титаниев диоксид E 171, макрогол/PEG 3350, талк, червен железен оксид E 172

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

- ОРА-Al-PVC/Al блистер, картонена кутия

- PVC/PVDC/Al блистер, картонена кутия

Видове опаковки: 28, 30, 56, 60, 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

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

Zentiva a.s., Prague, Чешка Република

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





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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**  
081017

