

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Epimaxan 25 mg film-coated tablets /Епимаксан 25 mg филмирани таблетки  
Epimaxan 50 mg film-coated tablets /Епимаксан 50 mg филмирани таблетки  
Epimaxan 100 mg film-coated tablets /Епимаксан 100 mg филмирани таблетки  
Epimaxan 200 mg film-coated tablets /Епимаксан 200 mg филмирани таблетки

ОБ

DATA

11-5241, 5242, 5246

23.06.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg топирамат (*topiramate*).  
Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg топирамат (*topiramate*).  
Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg топирамат (*topiramate*).  
Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg топирамат (*topiramate*).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

25 mg: жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.  
50 mg: жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.  
100 mg: жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.  
200 mg: жълти, продълговати, филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Епилепсия

- като монотерапия при възрастни, юноши и деца на 2 години и по-големи с генерализирани тонично-клонични гърчове и/или парциални гърчове (със или без вторично генерализирани гърчове)  
- като допълнително лечение при възрастни, юноши и деца над 2 години с парциални гърчове (със или без вторично генерализирани гърчове) и/или първично генерализирани тонично-клонични гърчове и/или гърчове, свързани със синдрома на Lennox Gastaut.

#### Мигрена

Възрастни: Втора линия на лечение за профилактика на мигрена.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Общи положения

За оптимален контрол и за избягване на дозо-зависимите нежелани ефекти при възрастни, юноши и деца, се препоръчва терапията да започне с ниска доза, която след това се повишава постепенно до постигане на ефективна доза.

Когато се преустановява едновременно лечение с антиепилептични лекарствени продукти (АЕЛП), за да се стигне до монотерапия с топирамат, трябва да се имат предвид ефектите, които това може да има върху контролирането на гърчовете. Освен ако съображения за безопасност не налагат внезапно прекъсване на едновременно лечение с АЕЛП, препоръчва се постепенно преустановяване с приблизително една трета от дозата на другите АЕЛП през 2 седмици.

За дози, които не могат да се постигнат или таблетките с това количество на активното вещество не са практични, съществуват таблетки с други количества на активното вещество, за този продукт.

Когато се прекъсне лечение с ензим-индуциращи лекарствени продукти, нивата на топирамат ще се увеличат. Може да се наложи намаляване на дозата на топирамат, ако има клинични показания.

Не е необходимо да се мониторира концентрация на топирамат, за да се оптимизира лечението с продукта.

Тези препоръки за дозиране се отнасят за деца, юноши и всички възрастни, включително пациентите в старческа възраст без съпътстващо бъбречно заболяване (виж точка 4.4.).

#### Пациенти с чернодробно и/или бъбречно заболяване

При пациенти с умерена (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и тежка (креатининов клирънс < 30 ml/min) бъбречна дисфункция се препоръчва лечението да се започне с половината от обичайната дневна доза и да се повишава с по-малки количества и по-бавно от обикновено. Както при всички пациенти, схемата на титриране на дозата трябва да се съобразява с клиничния резултат, като се има предвид, че при пациенти с бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на равновесно състояние след промяна на всяка доза. При болни с умерено или тежко бъбречно увреждане може да са необходими 10 до 15 дни за постигане на равновесни концентрации в сравнение с 4 до 8 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

При пациенти с чернодробно увреждане, топирамат трябва да се прилага внимателно, тъй като клирънсът му може да е намален.

#### Пациенти на хемодиализа

Тъй като с хемодиализата топирамат се отстранява от плазмата, в дните на хемодиализа трябва да се прилага допълнителна доза топирамат равна приблизително на половината от дневната доза. Допълнителната доза трябва да се прилага в разделени приеми в началото и след завършването на процедурата по хемодиализа. Допълнителната доза може да бъде различна в зависимост от характеристиките на апаратурата за диализа, която се използва. Както при другите пациенти, титрирането на дозата се извършва в зависимост от клиничния резултат (напр. контролиране на гърчовете, избягване на нежеланите ефекти).

### **Епилепсия**

#### *Монотерапия на епилепсия*

#### Възрастни и юноши на 12 години и по-големи

Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер за 1 седмица. След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 или 2 седмици с 25 или 50 mg дневно, прилагани в два разделени приема. Ако пациентът не може да понесе схемата на титриране, може да се използват по-малки увеличения на дозата или по-дълги интервали. Дозата и скоростта на титриране трябва да се съобразяват с клиничния резултат.

Препоръчаната ефективна доза при монотерапия с топирамат при възрастни и юноши е 100 mg дневно, а максималната препоръчвана дневна доза е 400 mg.

#### Деца на 2 години и по-големи

Лечението трябва да започне с 0.5-1 mg/kg вечер през първата седмица. След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 или 2 седмици с 0.5-1 mg/kg дневно, прилагани в два разделени приема. Ако детето не може да понесе схемата на титриране, може да се използват по-малки увеличения на дозата или по-дълги интервали. Дозата и скоростта на титриране трябва да се съобразяват с клиничния резултат.

Препоръчваната ефективна доза при монотерапия с топирамат при деца е 3-6 mg/kg дневно.

#### Деца под 2 години

Употребата на лекарствения продукт при деца под 2-годишна възраст не се препоръчва, тъй като няма налични данни.

#### Допълнителна терапия на епилепсия

##### Възрастни и юноши на 12 години и по-големи

Титрирането трябва да започне с 25-50 mg вечер за 1 седмица. Има данни извън клиничните изпитвания с по-ниски начални дози.

След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 или 2 седмици с 25 - 50 mg дневно, прилагани в два разделени приема. Титрирането на дозата трябва да се съобразява с клиничния резултат. Някои пациенти може да постигнат ефикасност при дозиране веднъж дневно.

Минималната ефективна доза, прилагана по време на клиничните изпитвания като допълнителна терапия, е 200 mg дневно. Обичайната обща дневна доза е 200-400 mg, прилагана в два разделени приема. Някои пациенти може да се нуждаят от максимална дневна доза от 800 mg.

#### Деца на 2 години и по-големи

Препоръчваната обща дневна доза топирамат е приблизително 5-9 mg/kg дневно, прилагани в два разделени приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер през първата седмица (или с по-ниска доза, напр. 0.5-1 mg/kg дневно). След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 или 2 седмици с около 1 mg/kg дневно (прилагани в два разделени приема), за да се постигне оптимален клиничен резултат. Титрирането на дозата трябва да се съобразява с клиничния резултат.

При отделни деца са изследвани дневни дози до 30 mg/kg дневно и те обикновено са се понасяли добре.

#### **Профилактика на мигрена**

##### Възрастни

Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер за 1 седмица.

След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 седмица с 25 mg дневно. Ако пациентът не може да понесе схемата на титриране, може да се използват по-дълги интервали между коригирането на дозата.

Препоръчваната обща дневна доза топирамат като лечение за профилактика на мигрена е 100 mg дневно, прилагана в два разделени приема. Някои пациенти може да получат благоприятен ефект при обща дневна доза от 50 mg дневно.

Дозата и скоростта на титриране трябва да се съобразяват с клиничния резултат. Предварителна оценка на терапевтичния резултат не трябва да се прави преди изтичане на поне 4 седмици на лечение.

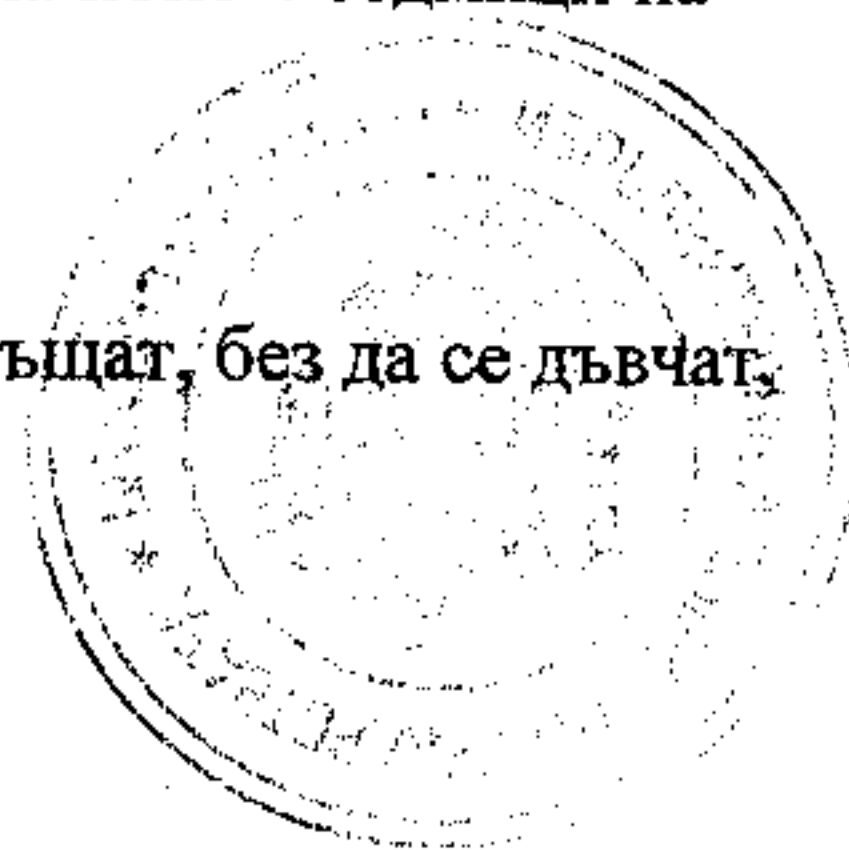
#### **Начин на приложение**

Еритахап филмирани таблетки не трябва да се чупят и трябва да се преглъщат, без да се дъвчат, с достатъчно количество вода.

Топирамат може да се приема независимо от храната.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества на лекарствения продукт.



*Лечение за профилактика на мигрена:* По време на бременност и при жени в детеродна възраст, ако не се прилага ефективен метод за контрацепция. По време на бременност, появата на гърчове представлява значителен риск за майката и детето. Поради това, предотвратяването на гърчовете с топирамат, ако се прилага за правилното показание, надхвърля риска от малформации. При предотвратяването на мигренозни пристъпи обаче този рискът от малформации не е оправдан. Следователно, приложението на топирамат при показание профилактика на мигрена е противопоказано по време на бременност и при жени в детеродна възраст, ако не се използва ефективен контрацептивен метод (виж точка 4.6).

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

Както и при другите антиепилептични лекарствени продукти, лечението с топирамат трябва да се преустановява постепенно, за да се намали до минимум възможността от учестване на гърчовете. По време на клиничните изпитвания дозата при възрастните е намалявана с 50-100 mg дневно през едно седмични интервали. При клиничните изпитвания с деца дозата е намалявана стъпаловидно през 2-8 седмици. Ако е необходимо по-бързо прекъсване, препоръчва се адекватно клинично наблюдение. Основният път на елиминиране на непроменения топирамат и неговите метаболити е през бъбреците. Бъбречното елиминиране зависи от бъбречната функция и не зависи от възрастта. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане може да са необходими 10-15 дни за постигане на равновесни плазмени концентрации в сравнение с 4-8 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

Както при всички пациенти, схемата на титриране трябва да се съобразява с клиничния резултат (т.е. контролиране на гърчовете, избягване на нежеланите ефекти), като се има предвид, че лицата с известно бъбречно увреждане може да се нуждаят от по-дълго време за постигане на равновесно състояние при всяка доза (виж точка 4.2).

Адекватното хидратиране по време на употреба на топирамат е много важно. Хидратирането може да намали риска от нефролитиаза (виж раздел "Нефролитиаза"). Правилното хидратиране преди и по време на такива дейности като физически усилия или излагане на високи температури може да намали риска от нежелани събития, свързани с топлината.

#### ***Емоционални разстройства/депресия***

Наблюдавана е повишена честота на емоционални разстройства и депресия по време на лечение с топирамат.

#### ***Опити за самоубийство***

В двойно-слепите фази на клинични изпитвания с топирамат при одобрени и изследвани показания, опити за самоубийство са наблюдавани с честота от 0.003 (13 събития/3999 пациенто-години) при топирамат срещу 0 (0 събития/1430 пациенто-години) в групата с плацебо.

#### ***Нефролитиаза***

Поради инхибиторния ефект на топирамат върху карбоанхидразата, някои пациенти, особено при предразположение към нефролитиаза, може да са изложени на повишен риск от образуване на камъни в бъбреците и свързаните с това признаци и симптоми като бъбречна колика, болка в бъбреците или болка в хълбока.

Рисковите фактори за нефролитиаза включват налични камъни в бъбреците, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Никой от тези рискови фактори не е надежден прогностичен белег за образуване на камъни по време на лечението с топирамат. Освен това, пациентите, приемащи други лекарства, свързани с нефролитиаза (ацетазоламид, триамтерен, витамин С над 2 g дневно), може да са изложени на повишен риск. Докато се прилага топирамат, трябва да се избягва употребата на тези лекарствени средства, както и кетогенна диета, тъй като те може да създадат физиологична среда, която увеличава риска от образуване на камъни в бъбреците.

### **Чернодробно увреждане**

Топирамат трябва да се прилага предпазливо при пациенти с чернодробно увреждане, тъй като клирънсът му може да е намален (виж точка 4.2).

### **Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома**

Има съобщения за остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома при пациенти, получаващи топирамат.

Симптомите включват остро намаление на зрителната острота и/или очна болка.

Офталмологичните находки включват билатерална миопия, намаляване на предната очна камера, хиперемия и увеличено вътреочно налягане, със или без мидриаза. Може да се наблюдава супрацилиарен излив поради изместване на лещата и ириса напред при вторична затвореноъгълна глаукома. Обикновено симптомите се появяват до един месец от началото на лечението с топирамат.

За разлика от първичната закритоъгълна глаукома, която обикновено не се появява при лица под 40-годишна възраст, вторичната закритоъгълна глаукома е наблюдавана при деца, юноши и възрастни.

Лечението включва преустановяване на топирамат толкова бързо, колкото е клинично приемливо, и предприемане на подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Тези мерки обикновено водят до намаление на вътреочното налягане. Ако се подозира увеличено вътреочно налягане, трябва да се направи незабавно консултация със специалист.

### **Метаболитна ацидоза**

Лечението с топирамат е свързано с хиперхлоремична, без загуба на аниони, метаболитна ацидоза (т.е. намални серумни бикарбонати под референтните граници при липса на респираторна алкалоза). Това намаление на серумните бикарбонати се дължи на инхибиторния ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. Обикновено, намалението на бикарбонатите се появява рано, въпреки че може да възникне по всяко време на лечението. Това намаление обикновено е леко до умерено (средно 4 mmol/L при дози от 100 mg дневно или по-големи при възрастни и приблизително 6 mg/kg дневно при деца). Рядко, пациентите получават намаление до стойности под 10 mmol/L. Състоянията или видовете лечение, които предразполагат към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки респираторни нарушения, status epilepticus, диария, операция, кетогенна диета или някои лекарства) може да имат адитивен ефект при понижаването на бикарбонатите от топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху растежа и последиците, свързани с костите, не са системно изследвани при деца или при възрастната популация.

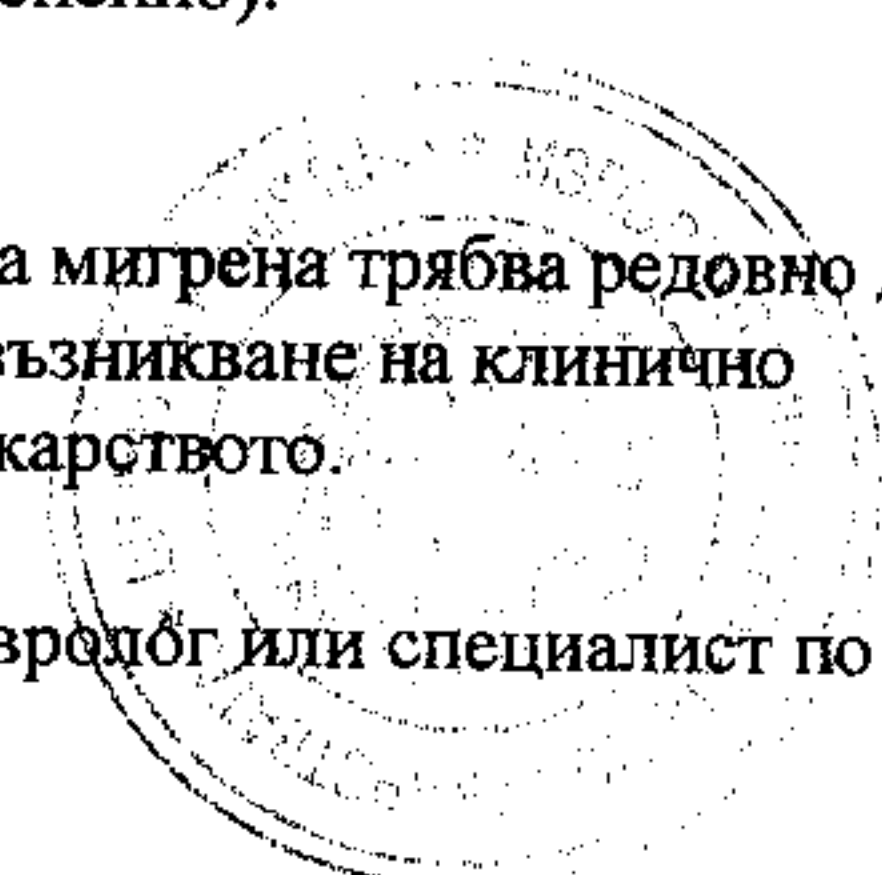
Хроничната метаболитна ацидоза увеличава риска от образуване на камъни в бъбреците и може потенциално да доведе до остеопения.

По време на лечение с топирамат, в зависимост от съпътстващите състояния, се препоръчва подходяща оценка, включително и на нивата на серумните бикарбонати. При развитие и персистиране на метаболитна ацидоза трябва да се помисли за намаляване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (като дозата се намали постепенно).

### **Профилактика на мигрена при възрастни**

Пациентите на продължително лечение с топирамат за профилактика на мигрена трябва редовно да се претеглят и да се проследяват за непрекъсната загуба на тегло. При възникване на клинично значима загуба на тегло трябва да се помисли за преустановяване на лекарството.

Профилактиката на мигрената с топирамат трябва да се започне от невролог или специалист по лечение на мигрена.



### **Хранителни добавки**

Ако пациентът отслабва или не наддава адекватно на тегло по време на лечение с това лекарство, трябва да се помисли за повишаване на приема на храна или за прием на хранителни добавки.

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

(За целите на този раздел липса на ефект на дозата се дефинира като  $\leq 15\%$  промяна.)

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

Добавянето на топирамат към други активни вещества с антиепилептично действие (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, ламотрижин, фенobarбитал, примидон) не оказва клинично значими ефекти върху техните равновесни плазмени концентрации, с изключение на отделни пациенти, при които добавяне на топирамат към фенитоин е довело до увеличение на плазмените концентрации на фенитоин. Следователно, при всеки пациент с признаци или симптоми на токсичност трябва да се мониторира нивата на фенитоин.

### **Ефекти на другите антиепилептични лекарствени продукти върху топирамат**

Фенитоин и карбамазепин намаляват плазмената концентрация на топирамат. При добавяне или преустановяване на фенитоин или карбамазепин към лечението с топирамат може да се наложи коригиране на дозата му. Това трябва да се извърши чрез титриране според клиничния ефект.

Добавянето или преустановяването на валпроева киселина или ламотрижин не води до клинично значими промени в плазмените концентрации на топирамат и поради това не налага коригиране на дозата на топирамат. Получени са редки съобщения за енцефалопатия със или без хиперамонемия при пациенти, лекувани с топирамат, приемащи също валпроат или други антиепилептични лекарства.

Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в следната таблица:

| Едновременно приложени АЕЛП | Концентрация на АЕЛП   | Концентрация на топирамат |
|-----------------------------|------------------------|---------------------------|
| фенитоин                    | $\leftrightarrow^{**}$ | ↓                         |
| карбамазепин                | $\leftrightarrow$      | ↓                         |
| ламотрижин                  | $\leftrightarrow$      | $\leftrightarrow$         |
| валпроева киселина          | $\leftrightarrow$      | $\leftrightarrow$         |
| фенobarбитал                | $\leftrightarrow$      | НП                        |
| примидон                    | $\leftrightarrow$      | НП                        |

$\leftrightarrow$  = без ефект върху плазмената концентрация ( $\leq 15\%$  промяна)

$**$  = плазмените концентрации се увеличават при отделни пациенти

↓ = плазмените концентрации намаляват

НП = Не е проучван

АЕЛП = Антиепилептичен лекарствен продукт

### **Взаимодействия с други лекарства**

#### **Дигоксин**

В клинично изпитване с еднократна доза, площта под кривата на серумния дигоксин (AUC) се е намалила с 12% при едновременно приложение на топирамат. Клиничното значение на тази находка не е установено.

Когато топирамат се добави или се преустанови при пациенти, лекувани с дигоксин, трябва да се обърне сериозно внимание на рутинното мониториране на серумния дигоксин.

#### **Перорални контрацептиви**

При едно изследване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложен комбиниран перорален контрацептив, съдържащ 1 mg норетиндрон

(NET) плюс 35 mcg етинил естрадиол (EE), приложението на топирамат без други лекарства в дози от 50 до 200 mg дневно, не е свързано със статистически значими промени в средната експозиция (AUC) на всеки компонент на оралния контрацептив. В друго изследване, експозицията на EE е била статистически значимо намалена при дози от 200, 400 и 800 mg дневно (18%, 21% и 30%, съответно), когато е даван като допълнителна терапия при пациенти, лекувани с валпроева киселина. В двете изследвания, топирамат (50 mg до 800 mg дневно) не е повлиял значимо експозицията на NET.

Въпреки че е наблюдавано дозо-зависимо намаление на експозицията на EE при дози между 200-800 mg дневно, няма значима дозо-зависима промяна в експозицията на EE при дози от 50-200 mg дневно. Клиничната значимост на наблюдаваните промени не е известна. Възможността за намаление на контрацептивната ефикасност и засилване на интраменструално кървене трябва да се има предвид при пациентки, приемащи комбинирани орални контрацептиви и топирамат.

При пациентките, приемащи естроген-съдържащи контрацептиви, трябва да се изисква да съобщават всяка промяна в менструалния си цикъл. Контрацептивната ефикасност може да е намалена дори и при липса на интраменструално кървене.

### **Хидрохлоротиазид (HCTZ)**

HCTZ увеличава експозицията на топирамат с приблизително 30%.

Клиничното значение на тази промяна е неизвестно. Добавянето на HCTZ към терапията с топирамат може да налага коригиране на дозата на топирамат. Равновесните фармакокинетични показатели на HCTZ не се повлияват значимо при едновременно приложение на топирамат. Резултатите от клиничните лабораторни изследвания показват намаление на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, което е по-голямо, когато HCTZ и топирамат се прилагат в комбинация.

### **Литий**

Серумните нива на лития трябва да се контролират при едновременно приложение с топирамат, тъй като, в зависимост от дозата на топирамат, те може да се намалят или увеличат.

### **Глибенкламид**

Изследванията на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти със захарен диабет тип II показват 25% намаление на AUC на глибенкламид след добавяне на топирамат (150 mg дневно) към лечението с глибенкламид (5 mg дневно). Системната експозиция на активните метаболити на глибенкламид също е намалена. Равновесните фармакокинетични показатели на топирамат не се променят. Когато топирамат се добави към глибенкламид или глибенкламид се добави към лечение с топирамат, трябва да се извършва внимателно мониториране, за да се осигури адекватен контрол на захарния диабет.

### **Флунаризин**

Изследванията на фармакокинетичните взаимодействия показват, че топирамат повлиява фармакокинетиката на флунаризин (16% увеличение на AUC на флунаризин).

### **Дилтиазем**

Изследванията на фармакокинетичните взаимодействия показват, че топирамат повлиява фармакокинетиката на дилтиазем, както и фармакокинетиката на метаболитите му (25% намаление на AUC на дилтиазем и 18% намаление на дезацетил дилтиазем). Дилтиазем повишава плазмените нива на топирамат (20% увеличение на AUC на топирамат).

### **Метформин**

Едно изследване на взаимодействията лекарство-лекарство, проведено при здрави доброволци, оценява равновесните фармакокинетични показатели на метформин и топирамат в плазмата, когато метформин се прилага самостоятелно и когато се прилага едновременно с топирамат. Резултатите от това изследване показват, че средната  $C_{max}$  на метформин и средната  $AUC_{0-12h}$  се увеличават с 18% и 25%, съответно, докато средният  $CL/F$  намалява 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 е неясно. Плазменият клирънс на перорално приложен топирамат изглежда намалява при едновременно приложение с метформин. Степента на промяна на клирънса е неизвестна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат е неясно. Когато се добави или се преустанови топирамат при пациенти, лекувани с метформин, трябва да се обръща голямо внимание на рутинното мониториране за адекватен контрол на състоянието на диабетното им заболяване.

#### **Пиоглитазон**

Едно изследване на взаимодействията лекарство-лекарство, проведено при здрави доброволци, оценява равновесните фармакокинетични показатели на топирамат и пиоглитазон при самостоятелно и едновременно приложение. Наблюдавано е намаление от 15% на  $AUC_{t,ss}$  на пиоглитазон без промяна на  $C_{max,ss}$ . Тази находка не е статистически значима. Освен това, отбелязва се 13% и 16% намаление на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$  съответно на активния хидроксид метаболит, както и 60% намаление на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{t,ss}$  на активния кетон метаболит. Клиничното значение на тези находки не е известно. Когато топирамат се добавя към лечение с пиоглитазон или пиоглитазон към терапия с топирамат, трябва да се обръща голямо внимание на рутинното мониториране за адекватен контрол на състоянието на диабетното им заболяване.

#### **Рисперидон**

Изследванията на взаимодействията лекарство-лекарство, проведено при здрави доброволци и пациенти, при еднократно и многократно приложение са дали подобни резултати. Когато се прилага едновременно с топирамат в увеличаващи се дози от 100, 250 и 400 mg дневно, се наблюдава намаление на системната експозиция на рисперидон (прилаган в дози, вариращи от 1 до 6 mg дневно) - 16% и 33% за  $AUC$  в равновесно състояние при дози от 250 и 400 mg дневно, съответно. Наблюдавани са минимални промени на фармакокинетиката на рисперидон плюс активния му метаболит 9-хидроксирисперидон, като няма промени при 9-хидроксирисперидон. Не се отбелязват клинично значими промени в системната експозиция на рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон или на топирамат. Поради това не е много вероятно това взаимодействие да има клинична значимост.

#### **Венлафаксин**

Многократното приложение на топирамат (150 mg дневно) при здрави доброволци не повлиява фармакокинетиката на венлафаксин или на 0-деметил венлафаксин. Многократното приложение на венлафаксин не повлиява фармакокинетиката на топирамат.

#### **Взаимодействия с алкохол**

При едновременна употреба на алкохол може да се засилят ефектите върху централната нервна система. Препоръчва се топирамат да не се прилага в комбинация с алкохол или с други депресанти на ЦНС.

#### **Възможни неизследвани взаимодействия**

Топирамат инхибира ензима CYP 2C19 и може да повлияе други вещества, метаболизиращи чрез този ензим (напр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуканол, омепразол). Това не е изследвано.

#### **Други**

Когато се прилага едновременно с други средства, предразполагащи към нефролитиаза, топирамат може да увеличи риска от нефролитиаза. Докато се използва топирамат, подобни средства трябва да се избягват (напр. ацетазоламид, триамтерен, зонизамид и витамин С над 2 g дневно).

#### **Допълнителни изследвания на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия**

Проведени са клинични изпитвания за оценка на потенциала за фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други средства. Промените в  $C_{max}$  или  $AUC$  в резултат от тези взаимодействия са обобщени по-долу. Втората колона (лекарствена концентрация при едновременно приложение) показва какво се случва с концентрацията на едновременно

приложеното лекарство, указано в първата колона, когато се добавя топирамат. Третата колона (концентрация на топирамат) показва как едновременното приложение на лекарството от първата колона променя концентрацията на топирамат.

Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия  
Съпътстващо лечение<sup>a</sup>    Концентрация на съпътстващото лечение    Конц. на топирамат<sup>a</sup>

|                                            |                                                                     |                                                                                    |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Амитриптилин                               | ↔                                                                   | НП                                                                                 |
|                                            | 20% увеличение на $C_{max}$ и AUC<br>на нортриптилин - метаболит    |                                                                                    |
| Дихидроерготамин<br>(перорално и подкожно) | ↔                                                                   | ↔                                                                                  |
| Халоперидол                                | ↔                                                                   | НП                                                                                 |
|                                            | 31% увеличение на AUC<br>на намалените метаболити                   |                                                                                    |
| Пропранолол                                | ↔                                                                   | 16% увеличение на $C_{max}$ ,<br>17% увеличение на AUC (80 mg<br>пропранолол /12h) |
|                                            | 17% увеличение на $C_{max}$<br>4-ОН пропранолол<br>(TPM 50 mg /12h) |                                                                                    |
| Суматриптан<br>(перорално и подкожно)      | ↔                                                                   | НП                                                                                 |
| Пизотифен                                  | ↔                                                                   | ↔                                                                                  |

<sup>a</sup> % стойностите представляват промените в средната  $C_{max}$  или AUC при монотерапия  
↔ = няма ефект върху  $C_{max}$  и AUC ( $\leq 15\%$  промяна) на изходното съединение  
НП = Не е проучено

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Наблюдавана е повишена честота на малформации (на дисталните части на крайниците и черепно-лицеве малформации, сърдечна недостатъчност) след употреба на някои антиепилептични лекарствени продукти през първото тримесечие на бременността. Комбинираното лечение като че ли увеличава риска от малформации и поради това е важно да се прилага монотерапия, когато е възможно.

Доказано е, че топирамат има тератогенен ефект при изследваните видове (мишки, плъхове и зайци) (виж точка 5.3). Топирамат преминава през плацентарната бариера при плъхове.

Жените, които може да забременеят, или които са в детеродна възраст, трябва да се съветват специално. Препоръчва се жените в детеродна възраст да прилагат адекватна контрацепция.

Необходимостта от антиепилептично лечение трябва да се преоцени, когато жената планира да забременее.

##### При показание епилепсия

Няма изследвания с приложение на топирамат при бременни жени. Топирамат обаче трябва да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

При постмаркетинговото приложение има съобщения за случаи на хипоспадия при момчета,

експонирани *in utero* на топирамат, прилаган като монотерапия или като допълнение към други антиепилептични лекарствени продукти. Не е установено дали съществува причинно-следствена връзка с приложението на топирамат.

Ако обаче профилактиката на гърчовете се влоши или се преустанови, това може да доведе до значителен риск за майката и плода, който може би е по-тежък от риска от малформации. Поради това, по време на бременност трябва да се предписват антиепилептични лекарствени продукти, като се има предвид гореизложеното.

При индикация профилактика на мигрена

Лечение за профилактика на мигрена: топирамат е противопоказан при бременност и при жени в детеродна възраст, ако не се прилага ефективен контрацептивен метод (виж точка 4.3).

#### Кърмене

Топирамат се екскретира в кърмата при човека. Ограничените наблюдения показват, че съотношението плазма: кърма е 1:1. Поради това, жените, които приемат топирамат, не трябва да кърмят.

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

Топирамат повлиява значително способността за шофиране и работа с машини.

Както при всички антиепилептични лекарствени продукти, топирамат действа върху централната нервна система и може да предизвика сънливост, замайване или други подобни симптоми. Тези иначе леки или умерени нежелани събития може да бъдат потенциално опасни при пациенти, които шофират или работят с машини, особено до установяването на влиянието на лекарствата върху отделния болен. Продуктът може да предизвика също и зрителни нарушения и/или размазано зрение.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежеланите ефекти на топирамат се основава на данни от 1800 участници в клиничните изпитвания.

Много чести  $\geq 1/10$

Чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечести  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$

Редки  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$

Много редки ( $< 1/10000$ ), неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни)

| Система орган-клас                               | Много чести                                               | Чести                                       | Нечести | Редки       |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------|-------------|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Замайване, умора, сънливост, нервност, главоболие, гадене | Скелетна болка, алергична реакция, безсъние |         |             |
| Нарушения на метаболизма и храненето             | Загуба на тегло                                           | Метаболитна ацидоза                         |         |             |
| Нарушения на кръвта и лимфната система           |                                                           | Анемия, епистаксис, пурпура, левкопения,    |         | Неутропения |

|                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                                                            |                                                                            |                                                            |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                                                                                                        | тромбоцитопения                                                                                                                            |                                                                            |                                                            |
| Психични нарушения                                 | Затруднения с паметта, анорексия, объркване и психомоторно забавяне, депресия, нарушения на концентрацията, тревожност | Апатия, астения, емоционална лабилност, ажитация, когнитивни проблеми, намалено либидо, агресивни реакции, психоза или психотични симптоми | Халюцинации, личностни разстройства, суицидни мисли, опити за самоубийство |                                                            |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения     |                                                                                                                        |                                                                                                                                            | Диспнея                                                                    |                                                            |
| Стомашно-чревни нарушения                          |                                                                                                                        | Запек, коремна болка                                                                                                                       | Диария, повръщане и сухота в устата                                        |                                                            |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан             |                                                                                                                        | Алоpecia                                                                                                                                   | Фоликулит и сърбеж                                                         |                                                            |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища          |                                                                                                                        | Инконтиненция на урината, нефролитиаза                                                                                                     |                                                                            |                                                            |
| Нарушения на нервната система                      | Атаксия, парестезии, нарушения на речта, афазия                                                                        | Тремор, абнормна координация, абнормна походка, нистагъм, промяна на вкуса                                                                 | Хипокинезия, ступор                                                        |                                                            |
| Хепато-билиарни нарушения                          |                                                                                                                        |                                                                                                                                            |                                                                            | Увеличение на чернодробните ензими                         |
| Нарушения на очите                                 | Диплопия, абнормно зрение                                                                                              |                                                                                                                                            |                                                                            | Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома, очна болка |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата |                                                                                                                        | Менструални смущения, импотентност                                                                                                         |                                                                            |                                                            |

При пациенти, лекувани с топирамат като допълнителна терапия, се съобщава приблизително 1 случай на тромбоемболично събитие на 100 пациенти-години. От тях, повечето са лекувани в продължение на над половин година и са имали повече от един рисков фактор. Не е установена връзка с топирамат.

Тъй като топирамат най-често се прилага с едновременно с други антиепилептични средства, трудно е да се определи кое от средствата е свързано с нежеланите ефекти.

Видът на нежеланите събития, наблюдавани при монотерапия, обикновено е качествено подобен на наблюдаваните по време на клиничните изпитвания като допълнително лечение. С

изключение на парестезии и умора, тези нежелани събития се съобщават с подобна или по-ниска честота по време на клиничните изпитвания с монотерапия. Клинично значимите нежелани събития, възникващи с честота по-голяма или равна на 10% при възрастните пациенти, лекувани с топирамат по време на клиничните изпитвания, включват: парестезии, главоболие, умора, замаяване, сънливост, намаление на теглото, гадене и анорексия.

По време на употребата след пускане на пазара са получават рядко съобщения за увеличаване на чернодробните ензими, метаболитна ацидоза и отделни случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, както и гърчове след преустановяване на лечението с топирамат (дори и при пациенти без анамнеза за епилепсия) при пациентите, лекувани с топирамат. Данните от клиничните изпитвания показват, че топирамат е свързан със средно намаление от 4 mmol/l на нивото на серумните бикарбонати (виж също точка 4.4). Понякога при употреба на топирамат рядко се съобщава за олигохидроза и съпътстващи симптоми на фебрилитет и зачервяване на кожата. Повечето от тези съобщения са били при деца. Събития, свързани със самоубийство, се съобщават нечесто (виж точка 4.4).

Получени са и отделни съобщения за булозни реакции на кожата и лигавиците (включително erythema multiforme, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). Повечето от тези съобщения са при пациенти, приемащи други лекарства, които също са свързани с булозни реакции на кожата и лигавиците.

Има редки съобщения за остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома при пациенти, лекувани с топирамат (виж също точка 4.4). Симптомите започват остро с намаление на зрителната острота и/или болка в очите, обикновено до 1 месец от началото на лечението с топирамат. Засягат се, както възрастни така и деца.

При постмаркетинговата употреба са получени много редки съобщения за преходна слепота. Причинно-следствена връзка с лечението обаче не е установена.

Деца  $\geq 2$  години:

Освен гореспоменатите нежелани ефекти, по време на клиничните изпитвания при деца  $\geq 2$  години са наблюдавани следните нежелани ефекти: хиперкинезия, не адекватно поведение, хиперсаливация.

При двойно-слепи клинични изпитвания при мигрена, честотата на дозо-зависимите нежелани ефекти като цяло е по-ниска отколкото при изпитванията с епилепсия, защото при изпитванията с мигрена се използват по-ниски дози.

По време на двойно-слепите клинични изпитвания е наблюдавана хипокалиемия, определена като намаление на серумния калий под 3,5 mmol/l, при 0,4% от лицата, лекувани с топирамат, в сравнение с 0,1% от индивидите, получавали плацебо.

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми на интоксикация

Съобщава се за предозиране при някои пациенти, приемали между 6 и 40 g топирамат. Признаците и симптомите включват: главоболие, ажитация, сънливост, летаргия, метаболитна ацидоза, хипокалиемия, гърчове, нарушения на речта, размазано зрение, диплопия, увреждане на мисленето, абнормна координация, ступор, хипотензия, коремна болка, замаяване и депресия. Клиничните последиствия в повечето случаи не са тежки, но се съобщава и за смърт след предозиране на множество лекарства, включващи и топирамат. Предозирането на топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза. Един пациент, погълнал доза, изчислена между 96 и 110 g топирамат, е приет в болница в кома, продължила 20-24 часа, последвана от пълно възстановяване след 3 до 4 дни.

### Лечение на интоксикацията

При остро предозиране на топирамат, ако той е погълнат скоро, стомахът трябва да се изпразни незабавно с промивка или нерезорбираното активно вещество може да се отстрани чрез активиран въглен. Лечението трябва да включва подходящи поддържащи мерки. Доказано е, че хемодиализата е ефективно средство за отстраняване на топирамат от организма. Пациентът трябва да бъде добре хидратиран.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици; Антимигренозни препарати;  
АТС код: N03AX11

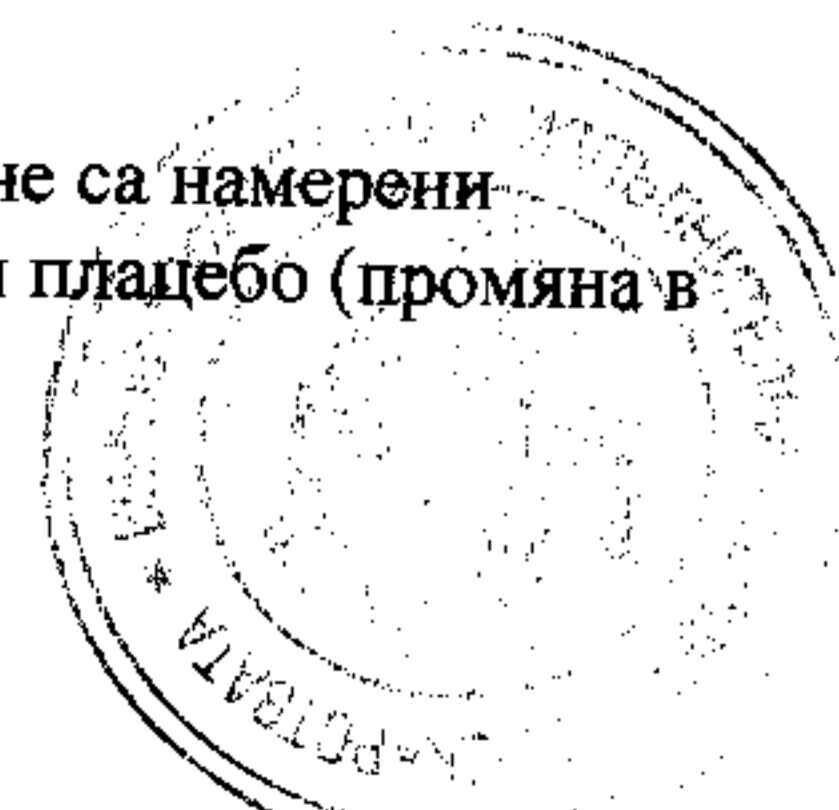
Топирамат се класифицира като сулфамат-субституиран монозахарид. Идентифицирани са три фармакологични свойства на топирамат, които може да допринасят за противогърчовата му активност:

1. Топирамат намалява честотата, при която се генерират акционни потенциали, когато невроните се подложат на продължителна деполаризация, показателна за блокада на волтаж-чувствителните натриеви канали.
2. Топирамат подчертано засилва активността на GABA на някои видове GABA рецептори, но няма видим ефект върху активността на N-метил-D-аспартат (NMDA) при рецептор на подвид NMDA.
3. Топирамат слабо антагонизира възбуждащата активност на подвида каинат /AMPA на глутаматния рецептор.

Освен това, топирамат инхибира някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слаб от ефекта на ацетазоламид, известен инхибитор на карбоанхидразата, и това не се счита за основен компонент на антиепилептичното действие на топирамат. Ефикасността на топирамат за профилактика на мигрена е оценявана при две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания с паралелни групи. Обобщените резултати от клиничните изпитвания, оценяващи дози топирамат от 50 (N=233), 100 (N=244) и 200 mg (N=228) дневно, показват медианно намаление на първостепенната крайна точка за ефикасност (среден период на поява на мигрена месечно) с 35%, 51% и 49% съответно, в сравнение с 21% в групата с плацебо (N=229). С дозите от 100 и 200 mg топирамат дневно е получен статистически значимо по-добър резултат от плацебо, а разликите между дозата от 50 mg дневно и плацебо не са статистически значими. 27% от пациентите, лекувани с топирамат 100 mg дневно, са постигнали поне 75% намаление на честотата на мигрената (плацебо 11%), а при 52% е постигнато най-малко 50% намаление (плацебо 23%).

В едно трето многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, клинично изпитване с паралелни групи месечната честота на периодите с мигрена (първостепенната крайна точка) е намаляла с -0.8 периоди/месец в сравнение с изходния период с плацебо. Намалението при топирамат 100 mg дневно е -1.6 периоди/месец, а при топирамат 200 mg дневно е -1.1 периоди/месец. Тези разлики не са статистически значими.

При едно допълнително изпитване при първичния анализ на ефикасността не са намерени статистически значими разлики между таргетна доза от 200 mg топирамат и плацебо (промяна в месечната честота на епизодите с мигрена в сравнение с изходното ниво).



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Резорбция*

Топирамат се резорбира бързо. След перорален прием на 400 mg,  $C_{max}$  се достига след приблизително 2 часа. Топирамат има линейна фармакокинетика с увеличение на плазмената концентрация паралелно на дозата в тестваните дозови граници от 200-800 mg дневно. Няма данни от интравенозно приложение. Изследвана с помощта на радиоактивността в урината, средната степен на резорбция на доза от 100 mg  $^{14}C$  топирамат е най-малко 81%. Въз основа на данните от урината, може да се изчисли бионаличност от приблизително 50%. Храната не оказва клинично значим ефект върху резорбцията на топирамат. Вариабилността на кинетиката е 25-35%. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) при здрави доброволци, която се достига след многократно приложение на 100 mg два пъти дневно, е приблизително 7 mcg/ml.

### *Разпределение*

Измерен е среден обем на разпределение от 0.55-0.8 l/kg. Установено е повлияване на обема на разпределение от пола. Обемът на разпределение при жените е приблизително 50% от този при мъжете.

Топирамат се свързва с еритроцитите, но свързването най-вероятно се насища при 3-10 mcg/ml. Степента на свързване с плазмените протеини е 13-17%. Няма информация относно разпределението в церебро-спиналната течност.

### *Метаболизъм*

Топирамат се метаболизира умерено (приблизително 20%) при здрави доброволци. След едновременно приложение с антиепилептични средства с известен ензим-индуциращ ефект, метаболизмът може да се увеличи до 50%. Шест метаболита са изолирани, охарактеризирани и идентифицирани в плазмата, урината и фекалиите при човека.

### *Елиминиране*

Бъбречният клирънс е приблизително 18 ml/min. Това е значително по-малко от очакваното, като показва наличие на тубулна реабсорбция на топирамат. Като цяло, плазменият клирънс е приблизително 20 до 30 ml/min след перорално приложение. Най-важният път на елиминиране на топирамат и неговите метаболити е през бъбреците.

След многократно приложение на дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно, средният полуживот е около 21 часа. При пациентите с нормална бъбречна функция равновесни плазмени концентрации може да се достигнат за 4 - 8 дни, а при болни с умерено до тежко бъбречно увреждане може да са необходими 10 - 15 дни на лечение. Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция.

### Специални групи пациенти

#### *Деца:*

Клирънсът на топирамат, свързан с теглото, е по-голям при деца отколкото при възрастни. Елиминационният полуживот е приблизително 7 часа при деца на 2 години и приблизително 15 часа при деца на възраст 4-17 години. Серумните концентрации са около 33 % по-ниски отколкото при възрастни (приема се, че дозата е свързана с теглото).

#### *Бъбречно увреждане:*

В сравнение с нормалната бъбречна функция (креатининов клирънс  $> 70$  ml/min), клирънсът на топирамат е 42% по-нисък при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и 54% по-нисък при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min). При някои болни с тежко бъбречно увреждане намалението на клирънса може да бъде по-голямо. По принцип, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се препоръчва използването на половината от обичайната доза.

Чернодробно увреждане:

Плазменият клирънс на топирамат се намалява с 20-30% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността, индуцирана от топирамат, е оценена чрез изследвания на общата токсичност, като таргетни органи са стомаха, бъбреците, пикочния мехур и кръвта (анемия). Токсичността при системна експозиция на животните е под очакваната при пациенти, лекувани с препоръчваната терапия. Клиничното значение на тези находки е неизвестно, но не може да се изключи.

Изследванията на репродуктивната токсичност показват, че топирамат е тератогенен при изследваните видове (мишки, плъхове и зайци), при нива на системна експозиция под очакваната при пациенти с препоръчваната терапия. Рискът за човека е неизвестен, но не може да се изключи.

Умерено инхибиране на бързите калиеви канали е доказано *in vitro*, което показва потенциален риск за удължаване на QT при високи дози при наличие на други аритмогенни фактори.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Манитол

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Стеаринова киселина

Филмово покритие:

Опадрай II жълт:

- макрогол 3350

- поливинилов алкохол

- титаниев диоксид (E 171)

- талк

- жълт железен оксид (E 172)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

### 6.5 Данни за опаковката

ОРА/алуминий/PVC/ Алуминиевите блистери се опаковат в картонени кутии.

Размер на опаковката: 28 филмирани таблетки.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19  
83-200 Starogard Gdański  
Полша

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

