

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Епирамат (Epiramat) 25 mg филм-обложени таблети  
Епирамат (Epiramat) 50 mg филм-обложени таблети  
Епирамат (Epiramat) 100 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Епирамат 25 mg филм-обложена таблета содржи 25 mg топирамат.  
Една Епирамат 50 mg филм-обложена таблета содржи 50 mg топирамат.  
Една Епирамат 100 mg филм-обложена таблета содржи 100 mg топирамат.

Експципиенси со познати дејства:

Една Епирамат 25 mg филм-обложена таблета содржи 23,0 mg лактоза монохидрат.

Една Епирамат 50 mg филм-обложена таблета содржи 46,0 mg лактоза монохидрат.

Една Епирамат 100 mg филм-обложена таблета содржи 92,0 mg лактоза монохидрат.

За комплетниот список на експципиенси видете во делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Епирамат 25 mg филм-обложени таблети се бели, тркалезни, биконвексни таблети со ознака „ТО“ на едната страна и ознака „25“ на другата страна на таблетата.

Епирамат 50 mg филм-обложени таблети се светложолти, тркалезни, биконвексни таблети со ознака „ТО“ на едната страна и ознака „50“ на другата страна на таблетата.

Епирамат 100 mg филм-обложени таблети се жолти, тркалезни, биконвексни таблети со ознака „ТО“ на едната страна и ознака „100“ на другата страна на таблетата.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Епирамат е индициран како монотерапија кај возрасни пациенти, адолесценти и деца постари од 6 години со парцијални конвулзии, со или без секундарно генерализирани напади и кај примарно генерализирани тонично-клонични напади.

Епирамат е индициран како дополнителен лек при лекување на деца на возраст од 2 години и постари, адолесценти и возрасни со парцијални напади, со или без секундарна генерализација или примарно генерализирани тонично-клонични напади и за лекување на напади поврзани со Ленокс-Гастаутов синдром (англ. *Lennox-Gastaut syndrome*).

Епирамат е индициран кај возрасни пациенти за профилакса на мигренска главоболка после внимателна процена на другите можности за лекување. Топирамат не е наменет за акутно лекување.



*[Handwritten signature]*

## 4.2. Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

Се препорачува лекувањето да се започне со ниски дози, а потоа се прави титрација на дозата за да се постигне ефективна доза. Дозата и титрацијата треба да се засноваат на клиничкиот одговор.

За да се постигне оптимална доза на топирамат не е потребно следење на концентрацијата на лекот во плазмата. Во ретки случаи, при вклучување на топирамат во терапијата со фенитоин може да има потреба од прилагодување на дозата на фенитоин за да се постигне оптимален клинички исход. Вклучувањето или исклучувањето на фенитоин и карбамазепин во дополнителната терапија со топирамат може да бара прилагодување на дозата на топирамат.

Антиепилептиците, вклучително и топирамат, треба постепено да се прекинуваат кај пациенти со или без анамнеза на конвулзии или епилепсија за да се овозможи минимизирање на можноста за нова или зачестена појава на напади. Во клиничките испитувања, дневните дози биле намалувани во неделни интервали за 50 - 100 mg кај возрасни пациенти со епилепсија и за 25 - 50 mg кај возрасни пациенти кои земале топирамат во доза до 100 mg/ден за профилакса на мигрена. Во клиничките испитувања со педијатриски пациенти, дозата на топирамат била постепено намалувана во период од 2 до 8 недели.

### Монотерапија за епилепсија

#### *Општо*

Кога се прекинува употребата на другите антиепилептици за да се постигне монотерапија со топирамат, мора да се земат предвид можните последици од оваа промена врз контролата на нападите. Се препорачува постепено намалување на дозата на истовремено употребуваниот антиепилептичен лек за околу една третина на секои две недели, освен ако безбедносните причини бараат брзо отстранување на истовремено употребуваниот антиепилептичен лек.

Кога се прекинуваат лекови кои се индуктори на ензими, нивото на топирамат се зголемува. Ако е клинички индицирано, може да биде потребно намалување на дозата на топирамат.

#### *Возрасни*

Дозата и титрацијата треба да се засноваат на клиничкиот одговор. Титрацијата треба да започне со доза од 25 mg навечер во текот на првата недела. Потоа, дозата треба да се зголемува во интервали од една или две недели, за 25 или 50 mg/ден, применети во две поделени дози. Доколку пациентот не го поднесува режимот на титрација, може да се примени помало зголемување на дозата или подолго растојание помеѓу двете зголемувања на дозите.

Препорачаната почетна целна доза за топирамат како монотерапија кај возрасни е од 100 mg/ден до 200 mg/ден, применета во две поделени дози. Максимална препорачана дневна доза е 500 mg/ден применета во две поделени дози. Некои пациенти со рефракторни форми на епилепсија ја поднесувале монотерапијата на топирамат и при доза од 1000 mg/ден. Овие



препораки за дозирање се однесуваат за сите возрасни лица, вклучувајќи и постари лица, кои немаат бубрежна болест.

#### *Педијатриска популација (деца постари од 6 години)*

Дозите и титрацијата треба да се засноваат на клиничкиот одговор. Лекувањето на деца постари од 6 години треба да се започне со доза од 0,5 до 1 mg/kg телесна тежина навечер во текот на првата недела. Потоа, дозата треба да се зголемува во интервали од една или две недели, за од 0,5 до 1 mg/kg/ден и да се примени во две поделени дози. Доколку детето не може да го поднесе ваквиот вид на титрација, зголемувањето на дозата може да биде помало или растојанието помеѓу двете зголемувања на дозата може да биде подолго.

Препорачаната почетна целна доза на топирамат како монотерапија кај деца постари од 6 години е 100 mg/ден, зависно од клиничкиот одговор (околу 2 mg/kg/ден за деца на возраст од 6 до 16 години).

Дополнителна терапија за епилепсија (парцијални конвулзии со или без секундарни генерализирани напади, примарни генерализирани тонично-клонични напади или напади поврзани со Ленокс-Гастаутов синдром).

#### *Возрасни*

Лекувањето треба да започне со доза 25 - 50 mg навечер во тек на првата недела. Забележано е користење на пониски почетни дози, но тоа не е систематски проучено. Потоа, дозата треба да се зголемува во интервали од една или две недели за 25 - 50 mg/ден, применети во две поделени дози. Кај некои пациенти ефикасноста може да се постигне со давање на лекот еднаш на ден.

Во клиничките испитувања на топирамат како дополнителна терапија, минималната ефективна доза била 200 mg дневно. Вообичаената дневна доза е 200 - 400 mg во две поделени дози.

Овие препораки за дозирање се однесуваат за сите возрасни лица, вклучувајќи и постари лица, без болест на бубрезите (видете дел 4.4).

#### *Деца и адолесценти (деца на возраст од 2 години и постари)*

Препорачаната вкупна дневна доза на топирамат како дополнителна терапија е од околу 5 до 9 mg/kg/дневно, во две поделени дози. Титрацијата треба да започне со доза од 25 mg (или помала, според на опсегот на доза од 1 до 3 mg/kg/ден), навечер, за време на првата недела. Потоа, дозата треба да се зголемува во интервали од една или две недели, за од 1 до 3 mg/kg/ден (во две поделени дози), до постигнување на оптимален клинички одговор. Биле испитувани и дневни дози до 30 mg/kg/ден и биле генерално добро поднесени.

#### Мигрена

##### *Возрасни*

Препорачаната вкупна дневна доза на топирамат за профилакса на мигренска главоболка е 100 mg на ден, во две поделени дози. Титрацијата треба да започне со доза од 25 mg навечер во текот на првата недела. Потоа, дозата треба постепено да се зголемува за по 25 mg/ден во интервали од една



недела. Доколку пациентот не ја поднесува титрацијата на дозата, може да се продолжи растојанието помеѓу двете зголемувања на дозите. Кај некои пациенти може да се постигне позитивно дејство и со вкупна дневна доза од 50 mg/ден. Пациентите добиле вкупна дневна доза до 200 mg/ден. И покрај тоа што може да се постигне позитивно дејство и со оваа доза, кај некои пациенти се советува претпазливост поради зголемената зачестеност на несакани дејства.

#### *Деца и адолесценти*

Топирамат не се препорачува за превенција на мигрена кај деца поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

#### Општи препораки за дозирање на Епирамат кај посебни групи пациенти

##### *Пациенти со бубрежно оштетување*

Кај пациентите со нарушена бубрежна функција (клиренс креатинин  $\leq 70$  mL/min), топирамат треба да се дава внимателно, бидејќи бубрежниот и плазматскиот клиренс на топирамат е намален. За лицата за кои се знае дека имаат оштетување на функцијата на бубрезите, може да биде потребно повеќе време за постигнување на динамична рамнотежа при секоја доза. Се препорачува употреба на половина од вообичаената почетна доза и дозата за одржување (видете дел 5.2).

Бидејќи топирамат се отстранува од плазмата со хемодијализа, на лицата кои боледуваат од бубрежна слабост краен стадиум треба да им се даде дополнителна доза на топирамат на денот на хемодијализа, која е приближно еднаква на половина од дневната доза. Дополнителната доза треба да се даде како две поделени дози, на почетокот и крајот на хемодијализата. Дополнителната доза може да се разликува зависно од видот на опремата за дијализа (видете дел 5.2).

##### *Пациенти со оштетување на црн дроб*

Кај пациенти со умерени до тешки оштетувања на црниот дроб е потребна претпазливост при дозирањето, бидејќи клиренсот на топирамат е намален.

##### *Постари пациенти*

Дозата за постарата популација не треба да се прилагодува доколку бубрежната функција е зачувана.

#### Начин на употреба

Епирамат е наменет за перорална примена. Не се препорачува кршење на филм-обложените таблети.

Епирамат таблетите може да се земат со или без оброк.

#### **4.3. Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.

Профилакса на мигрена кај бремени жени или кај жени со репродуктивен потенцијал кои не користат ефикасна метода за контрацепција.



#### 4.4. Посебни мерки за претпазливост и посебни предупредувања при употреба на лекот

Во случаи кога е потребно брзо прекинување на лекувањето со топирамат од медицински причини, се препорачува соодветен медицински надзор (видете дел 4.2).

##### Самоубиства/самоубиствени мисли

Самоубиствени мисли и однесување биле пријавени кај пациенти лекувани со антиепилептични лекови за различни индикации. Мета-анализата на рандомизирани, плацебо-контролирани клинички испитувања на антиепилептиците покажала малку зголемен ризик од самоубиствени мисли и однесување. Механизмот на овој ризик е непознат, а расположливите податоци не ја исклучуваат можноста од зголемување на ризикот со топирамат.

Во двојно-слепи клинички испитувања на топирамат, настаните поврзани со самоубиство (како што се самоубиствените мисли, обиди за самоубиство и акт на самоубиство), имале зачестеност од 0,5% во групата лекувана со топирамат (46 случаи од 8652 лекувани пациенти) и речиси 3-пати повисока инциденција кај пациенти со топирамат во споредба со оние кои земаат плацебо (0,2%, 8 случаи од 4045 лекувани пациенти).

Затоа, пациентите треба да се следат за знаци на појава на самоубиствени идеи и однесување и да се земе предвид соодветно лекување. Пациентите (и нивните негуватели) треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку се појават знаци за самоубиствени идеи и однесување.

##### Конвулзии

Како и при користење на други антиепилептици, за време на примената на топирамат кај некои пациенти може да дојде до зголемување на зачестеноста на нападите или до појава на нови видови на напади. Ова може да биде последица од предозирање, намалување на плазматските концентрации на другите антиепилептици кои се земаат истовремено, прогресија на болеста или парадоксален ефект.

##### Промена на расположението/депресија

Забележана е зголемена инциденција на нарушувања на расположението и депресија за време на употреба на топирамат.

##### Хидратација

Соодветната хидратација за време на употреба на топирамат е многу важна. Хидратацијата може да го намали ризикот од развој на нефролитијаза (видете подолу). Соодветната хидратација пред и за време на активностите, како што се вежбање или изложеност на високи температури, може да го намали ризикот од несакани дејства поврзани со високи температури (видете дел 4.8).

##### Олигохидроза

Пријавена е олигохидроза (намалено потење) поврзана со земање на топирамат. Намалено потење и хипертермија (зголемена телесна температура), може да се случи особено кај помалите деца изложени на висока амбиентална температура.

##### Сериозни реакции на кожата



Пријавени се сериозни реакции на кожата (Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза) кај пациенти кои примаат топирамат (видете дел 4.8). Пациентите треба да бидат информирани за знаците на сериозни реакции на кожата. Доколку постои сомнеж за Стивенс-Џонсонов синдром или токсична епидермална некролиза, треба да се прекине употребата на топирамат.

#### Нефролитијаза

Некои пациенти, особено оние со predisпозиција за нефролитијаза, може да имаат зголемен ризик од формирање на бубрежни каменчиња и поврзани знаци и симптоми како што се бубрежни колики, болка во бубрезите или слабината.

Фактори на ризик за нефролитијаза вклучуваат претходно формирање на каменчиња, семејна историја на нефролитијаза и хиперкалциурија (видете - Метаболна ацидоза). Ниеден од овие фактори на ризик не може со сигурност да предвиди создавање на каменчиња за време на терапијата со топирамат. Пациентите кои земаат други лекови, кои се поврзани со нефролитијаза, може да бидат под дополнително зголемен ризик.

#### Оштетување на бубрежната функција

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција ( $CL_{CR} \leq 70 \text{ mL/min}$ ), топирамат треба да се дава претпазливо, бидејќи клиренсот на топирамат од плазмата и бубрезите е намален. За посебните препораки за дозирање кај пациенти со намалена бубрежна функција, видете го делот 4.2.

#### Оштетување на црнодробната функција

Кај пациенти со оштетување на црнодробната функција, топирамат треба да се користи со претпазливост, бидејќи кај нив клиренсот на топирамат може да биде намален.

#### Акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол

Пријавен е синдром кој вклучува акутна миопија поврзана со секундарен глауком со затворен агол кај пациенти кои употребуваат топирамат. Симптомите вклучуваат ненадејна појава на намалена острина на видот и/или болка во очите. Офталмолошките наоди може да вклучуваат миопија, намалена длабочина на очната комора, хиперемија (црвенило) на окото и зголемен интраокуларен притисок. Мидријаза може но, не мора да биде присутна. Овој синдром може да е поврзан со супрацилијарна ефузија како последица на предното поместување на леќите и зеницата, со секундарен глауком со затворен агол. Симптомите вообичаено се јавуваат во тек на првиот месец од започнување на лекувањето со топирамат. За разлика од примарниот глауком со затворен агол, кој е редок пред 40-та година, секундарниот глауком со затворен агол поврзан со употреба на топирамат бил забележан како кај возрасни така и кај деца. Лекувањето вклучува прекин на терапијата со топирамат што е можно поскоро (според процена на лекар) и соодветни мерки за намалување на интраокуларниот притисок. Овие мерки главно доведуваат до намалување на интраокуларниот притисок. Покачен интраокуларен притисок од која било етиологија, ако не се лекува, може да доведе до сериозни последици, вклучувајќи и целосно губење на видот.



Неопходно е да се процени дали пациенти со историја на болест на окото треба да се лекуваат со топирамат.

#### Оштетување на видното поле

Оштетување на видно поле е пријавено кај пациенти кои употребуваат топирамат независно од покачен интраокуларен притисок. Во клиничките испитувања, поголемиот дел од овие настани биле реверзибилни по прекинување на употребата на топирамат. Доколку оштетувањето на видното поле се случи во кое било време во текот на лекувањето со топирамат, треба да се размисли за прекинување на терапијата.

#### Метаболна ацидоза

Хиперхлоремична метаболна ацидоза без анјонски јаз (на пр. пад на нивото на серумските бикарбонати под нормалните вредности, во отсуство на респираторна алкалоза) е поврзана со лекување со топирамат. Падот на серумските бикарбонати се должи на инхибиторниот ефект на топирамат врз бубрежната јаглеродна анхидраза. Вообичаено, намалувањето на нивото на бикарбонати се јавува на почетокот на лекувањето со топирамат, иако може да се случи во кое било време во текот на терапијата. Падот на нивото на бикарбонати обично е благ до умерен (просечно намалување од 4 mmol/L при дневна доза од 100 mg или повеќе кај возрасни, или околу 6 mg/kg на ден кај деца). Падот на вредноста под 10 mmol/L е ретко забележан. Состојби или терапии кои се предиспозиција за ацидоза (на пр. болести на бубрезите, тешки респираторни нарушувања, статус епилептикус (лат. *status epilepticus*), дијареја, хирушки зафат, кетогена диета или некои лекови) може дополнително да го зголемат дејството на топирамат врз намалување на нивото на бикарбонати.

Хроничната метаболна ацидоза го зголемува ризикот од настанување на каменчиња во бубрезите и може да доведе до остеопенија (видете - Нефролитијаза).

Хроничната метаболна ацидоза кај деца може да ја намали брзината на растот. Дејството на топирамат врз растот и последиците поврзани со коските не се системски испитувани кај педијатриската популација ниту кај возрасните. Зависно од основните нарушувања, за време на лекувањето со топирамат се препорачува соодветно следење на серумските нивоа на бикарбонати. Ако се присутни знаци или симптоми (Кусмаулово длабоко дишење, диспнеја, анорексија, мачнина, повраќање, прекумерн замор, тахикардија или аритмија), кои укажуваат на метаболна ацидоза, се препорачува мерење на серумските бикарбонати. Ако метаболна ацидоза се развие и продолжи, треба да се размисли за намалување на дозата или прекинување на терапијата со топирамат (намалувањето на дозата мора да биде постепено).

Топирамат треба да се користи претпазливо кај пациенти со состојби или терапии кои се ризик-фактори за појава на метаболна ацидоза.

#### Оштетувања на когнитивната функција

Когнитивното оштетување при епилепсија зависи од повеќе фактори, може да се должи на постоечка етиологија, на епилепсијата или на лекувањето со антиепилептици. Во литературата се забележани случаи со оштетувања на когнитивната функција кај возрасни пациенти лекувани со топирамат кои бараат намалување на дозата или прекинување на терапијата. Сепак,



испитувањата на когнитивните резултати кај децата кои се лекуваат со топирамат се недоволни, а неговата активност во овој поглед треба да се разјасни.

#### Намалување на телесната тежина

Кај некои пациенти лекувани со топирамат може да дојде до намалување на телесната тежина. Се препорачува да се следи можното губење на телесна тежина кај пациенти кои употребуваат топирамат. Кај пациенти кои губат телесна тежина додека земаат топирамат треба да се размисли за внесување на додатоци во исхраната или за зголемување на внесот на храна.

#### Жени со репродуктивен потенцијал

Топирамат може да предизвика оштетување кај фетусот или да го ограничи феталниот раст (фетус кој е мал за гестацискиот стадиум и помала маса на новороденчето) кога се употребува кај бремени жени. Податоците за монотерапија со топирамат при бременост добиени од Северноамериканскиот регистар за антиепилептични лекови (англ. *The North American Antiepileptic Drug pregnancy registry*) покажале приближно трипати повисока појава на значајни конгенитални малформации (4,3%), споредено со референтната група која не земала антиепилептични лекови (1,4%). Дополнително, податоците од другите испитувања укажуваат дека, споредено со монотерапијата, комбинирана терапија се поврзува со поголемо зголемување на ризикот од тератогени ефекти. Пред започнување на лекувањето со топирамат, кај жените со репродуктивен потенцијал треба да се направи тест за бременост и тие треба да се советуваат за употреба на високоефективни контрацептивни методи (видете дел 4.5). Пациентот треба да биде темелно информиран за ризиците поврзани со употребата на топирамат за време на бременост (видете делови 4.3 и 4.6).

#### Хиперамониемија и енцефалопатија

Пријавена е хиперамониемија, со или без енцефалопатија, при лекување со топирамат (видете дел 4.8). Ризикот од хиперамониемија при употреба на топирамат е поврзан со дозата. Хиперамониемијата е пријавувана почесто кога топирамат се употребува заедно со валпроична киселина (видете дел 4.5). Кај пациентите кои развиваат необјаслива летаргија или промени во менталниот статус кои се поврзуваат со монотерапија или дополнителна терапија со топирамат, се препорачува да се земат предвид хиперамониемична енцефалопатија и мерење на нивото на амонијак.

#### Неподнесување на лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми за неподнесување на галактоза, целосен недостаток на лактаза или малапсорпција на гликоза и галактоза, не треба да го земаат овој лек.

#### Натриум

Секоја таблета содржи помалку од 1 мили (2,3 mg) натриум по филм-обложена таблета, односно има занемарлива количина на натриум.

### **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**



### Влијание на топирамат врз други антиепилептици

Вклучувањето на топирамат во терапија со други антиепилептични лекови (фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, фенобарбитал, примидон) нема влијание врз плазматските концентрации во стабилна динамична состојба, освен кај некои пациенти, кај кои додавањето на топирамат во терапија со фенитоин може да доведе до зголемување на плазматските концентрации на фенитоин. Ова веројатно е последица на инхибиција на специфични полиморфни изоформи на ензимот (CYP2C19). Затоа, кај сите пациенти кои земаат фенитоин и покажуваат клинички знаци или симптоми на токсичност, треба да се контролира нивото на фенитоин во плазмата.

Фармакокинетските испитувања на интеракции кај пациенти со епилепсија покажале дека додавањето на топирамат, при доза од 100 до 400 mg/ден, во терапија со ламотригин немало влијание врз концентрацијата на ламотригин во плазмата во состојба на динамична рамнотежа. Исто така, нема промени во концентрацијата на топирамат во состојба на динамична рамнотежа за време на примена на или по прекин на употреба на ламотригин со просечна доза од 327 mg/ден.

Топирамат го инхибира ензимот CYP2C19 и може да интерферира со други супстанции кои се метаболизираат со овој ензим (на пр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогванил, омепразол).

### Влијание на други антиепилептици врз топирамат

Фенитоин и карбамазепин ја намалуваат плазматската концентрација на топирамат. Додавање или одземање на фенитоин или карбамазепин од терапијата со топирамат може да бара прилагодување на дозата на топирамат. Ова треба да се направи со титрирање на дозата до постигнување на клинички ефект. Додавање или одземање на валпроична киселина не води до клинички значајни промени во плазматските концентрации на топирамат и според тоа, не се наметнува потреба за прилагодување на неговите дози.

Резултатите од овие интеракции се сумирани во следната табела:

Истовремена употреба на антиепилептик	Концентрација на антиепилептик	Концентрација на топирамат
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин	↔	↓
Валпроична киселина	↔	↔
Ламотригин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	NI
Примидон	↔	NI

↔ = Нема влијание

\*\* = Концентрацијата во плазма расте кај одредени пациенти

↓ = Концентрацијата во плазма опаѓа

NI = Не е испитано

### Интеракции со други лекови

#### Дигоксин

Истовремена употреба на дигоксин и топирамат, во испитување со една доза, довело до намалување на површината под кривата (AUC) за 12% дигоксин.



Клиничкото значење на наведената интеракција не е потврдено. Во случај кога топирамат се воведува или прекинува кај пациенти кои примаат дигоксин, треба да се посвети внимание на рутинските одредувања на серумските концентрации на дигоксин.

#### *Депресори на централниот нервен систем*

Истовремената примена на топирамат и алкохол и други депресори на централниот нервен систем не е испитувана во клиничките испитувања. Не се препорачува истовремена употреба на топирамат со алкохол или други депресори на централниот нервен систем.

#### *Кантарион (лат. *Hypericum perforatum*)*

При истовремена употреба на топирамат и кантарион постои ризик од намалување на концентрацијата на топирамат во плазмата, што може да доведе до намалување на ефикасноста на топирамат. Не се спроведени клинички испитувања за процена на оваа потенцијална интеракција.

#### *Перорални контрацептиви*

Во испитувања на фармакокинетските интеракции кај здрави жени, при истовремена употреба на комбинирани перорални контрацептиви, кои содржат 1 mg норетиндрон (NET) и 35 µg етинил естрадиол (EE), топираматот кој бил земен во дози од 50 до 200 mg на ден и во отсуство на други лекови, не бил поврзан со статистички значителни промени во средната расположливост (AUC) на која било компонента на пероралната контрацепција.

Во друго испитување, кога топирамат се употребувал како дополнителна терапија (во дози од 200, 400 и 800 mg/ден) кај пациенти лекувани со валпроична киселина, расположливоста на EE била значително намалена (18%, 21% и 30%, зависно од дозата на топирамат), а расположливоста на норетиндрон останала непроменета. Во двете испитувања, топирамат (50 - 200 mg/ден кај здрави доброволци и 200 - 800 mg/ден кај пациенти со епилепсија) немал значаен ефект врз расположливоста на норетиндрон. И покрај дозно-зависното намалување на расположливоста на EE при дози од 200 до 800 mg/ден (кај пациенти со епилепсија), се покажало дека нема значајна дозна зависност во промената на расположливоста на EE при дози помеѓу 50 и 200 mg/ден (кај здрави доброволци). Клиничкото значење на забележаните промени е непознато. Можноста од намалена ефикасност на контрацепцијата и зголемување на можноста од напредно крвање треба да се земе предвид кај пациенти кои земаат комбинирани перорални контрацептиви и топирамат. Пациентите кои земаат перорални контрацептиви кои содржат естроген треба да се советуваат да ги пријавуваат сите промени во вообичаениот циклус на крвање. Ефикасноста на контрацептивот може да се намали со и без присуство на напредно крвање.

#### *Литиум*

При истовремена употреба на топирамат 200 mg/ден кај здрави доброволци, е забележано намалување (18% за AUC) на системската изложеност на литиум. Кај пациенти со биполарно растројство, лекувањето со топирамат 200 mg/ден не влијае врз фармакокинетиката на литиум, но, е забележано зголемување на системската изложеност (26% AUC) после дози на топирамат до 600 mg/ден. Нивоата на литиум треба да се следат при истовремена примена со топирамат.



### Рисперидон

Испитувањата на интеракции на лекови со поединечна доза спроведени кај здрави доброволци и испитувањата на интеракции по повторени дози кај пациенти со биполарно растројство дале слични резултати. Кога рисперидон се применува со топирамат во растечки дози од 100, 250 и 400 mg/ден, е забележано намалување во системската изложеност на рисперидон (земен во дози од 1 до 6 mg/ден) за 16% при дози на топирамат од 250 mg/ден и 33% при дози на топирамат од 400 mg/ден. Но, разликата во системската изложеност на рисперидон (активните компоненти) кога рисперидон се применува како монотерапија или во комбинација со топирамат не е статистички значајна. Забележани се минимални промени на фармакокинетиката на вкупните активни компоненти (рисперидон и 9-хидроксирисперидон), а немало промена во фармакокинетиката на 9-хидроксирисперидон. Нема значајни разлики во системската изложеност на активните супстанции и активниот метаболит на рисперидон, ниту на топирамат. Кога топирамат се додавал на постоечка терапија со рисперидон (1-6 mg/ден), несаканите дејства биле почести отколку пред неговото воведување (90% почесто при дози на топирамат од 250 mg и 54% и почести при дози од 400 mg) Најчесто забележани несакани дејства кога топирамат е додаден на рисперидон биле: поспаност (27% и 12%), парестезија (22% и 0%) и мачнина (18% и 9%).

### Хидрохлоротиазид (HCTZ)

Спроведено е фармакокинетско испитување за интеракции на лекови кај здрави доброволци, при што се оценувале плазматските концентрации на хидрохлоротиазид (25 mg/24 часа) и топирамат (96 mg/12 часа), кои биле земен одделно или истовремено. Резултатите од испитувањето укажуваат дека  $C_{max}$  се зголемува за 27% а AUC за 29% кога хидрохлоротиазид се додава на топирамат. Клиничкото значење на оваа интеракција не е познато. Додавањето на хидрохлоротиазид во терапија со топирамат може да бара прилагодување на дозата на топирамат. Истовремената употреба на топирамат нема значајно дејство врз фармакокинетиката на хидрохлоротиазид. Резултатите од клиничките лабораториски испитувања покажале намалување на серумските концентрации на калиум по примена на топирамат или хидрохлоротиазид. Намалувањето било поизразено по истовремена употреба на хидрохлоротиазид и топирамат.

### Метформин

Во фармакокинетските испитувања на интеракции на лекови кај здрави доброволци се оценувани плазматските концентрации на метформин и топирамат, кога метформин бил земен како монотерапија, или во комбинација со топирамат. Резултатите покажале дека средниот  $C_{max}$  и средниот AUC<sub>0-12h</sub> на метформин се зголемил за 18% односно 25%, додека средниот CL/F е намален за 20% кога метформин се дава заедно со топирамат. Топирамат не влијае на  $t_{max}$  на метформинот. Клиничкото значење на дејството на топирамат врз фармакокинетиката на метформин е нејасно. Се чини дека плазматскиот клиренс на топирамат се намалува кога се зема со метформин. Точната промена на клиренсот е непозната. Клиничкото значење на дејството на метформин врз фармакокинетиката на топирамат е непознато. Потребна е



посебна претпазливост и следење на дијабетесот кога топирамат се воведува или прекинува кај пациенти кои се на терапија со метформин.

#### *Глибенкламид*

Испитувањата за интеракции на лекови спроведени кај пациенти со дијабетес тип 2 ја оценувало фармакокинетиката на глибенкламид во состојба на динамична рамнотежа (5 mg/ден) даден како монотерапија или истовремено со топирамат (150 mg дневно).  $AUC_{24}$  на глибенкламид се намалил за 25% во текот на истовремена употреба со топирамат. Системската изложеност на активните метаболити, 4-транс-хидрокси-глибенкламид (M1) и 3-цис-хидрокси-глибенкламид (M2) била намалена за 13% односно 15%. Истовремената употреба на глибенкламид не влијаела врз фармакокинетиката на топирамат. Кога топирамат се додава во терапија со глибенкламид или глибенкламид се додава во терапија со топирамат, треба внимателно и рутински да се следи контролата дијабетесот.

#### *Пиоглитазон*

Во испитувањата на фармакокинетските интеракции на лекови кај здрави доброволци е одредувана фармакокинетиката на топирамат во состојба на динамична рамнотежа кога пиоглитазон бил земен како монотерапија или во комбинација со топирамат. Забележано е намалување на  $AUC_{T,ss}$  на пиоглитазон за 15% без промени на вредностите на максималните концентрации ( $C_{max,ss}$ ). Забележаните промени не биле статистички значајни. Топирамат предизвикал намалување на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{T,ss}$  на активниот хидрокси-метаболит на пиоглитазон за 13% и 16% и намалување на  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{T,ss}$  на активниот кето-метаболит за 60%. Клиничкото значење на овие промени е непознато. Кога на топирамат се додава на пиоглитазон или пиоглитазон се додава на топирамат, треба внимателно да се следи дали дијабетесот е соодветно контролиран.

#### Други форми на интеракција

##### *Супстанции кои се предиспозиција за развој на нефролитијаза*

Ако се користи истовремено со други лекови кои придонесуваат за предиспозиција за создавање на нефролитијаза, топирамат може да го зголеми ризикот од нефролитијаза. За време на употребата на топирамат, овие лекови треба да се избегнуваат, бидејќи може да се создадат услови кои го зголемуваат ризикот од формирање на бубрежни каменчиња.

##### *Валпроична киселина*

Истовремена примена на топирамат и валпроична киселина е поврзана со хиперамониемија со или без енцефалопатија кај пациенти кои добро ја поднесувале монотерапијата со топирамат или валпроична киселина. Кај повеќето случаи, симптомите и знаците биле запрени со прекинување на кој било од лековите (видете дел 4.4 и 4.8). Свие несакани дејства не се должат на фармакокинетска интеракција. Хипотермијата се дефинира како несакано намалување на централната температура на телото  $< 35^{\circ}C$ , а пријавена е поврзаност со истовремена употреба на топирамат и валпроична киселина (VPA), со и без хиперамониемија. Ова несакано дејство кај пациенти кои истовремено

употребуваат топирамат и валпроат може да се појави по започнување на лекување со топирамат или по зголемување на дневната доза на топирамат.

### Варфарин

Пријавено е намалување на протромбинско време/интернационален нормализиран однос (PT/INR) кај пациенти лекувани со топирамат во комбинација со варфарин. Затоа, INR треба внимателно да се следи кај пациенти кои истовремено се лекуваат со варфарин и топирамат.

### Дополнителни фармакокинетски испитувања за интеракција на лекови

Спроведени се клинички испитувања за да се оценат потенцијалните фармакокинетски интеракции помеѓу топирамат и другите лекови. Промените во максималната концентрација ( $C_{max}$ ) и степенот на апсорпција (AUC) како последица на интеракција се прикажани во табелата. Втората колона (концентрација на истовремена употреба на лекови) опишува што се случува со концентрацијата на лекот наведен во првата колона, кога му се додава топирамат. Третата колона (концентрација на топирамат) ја опишува истовремената употреба на лек наведен во првата колона која влијае на концентрацијата на топирамат.

### Краток преглед на резултатите добиени од фармакокинетски клинички испитувања на интеракции на лекови

Истовремено употребен лек	Концентрација при истовремено употребен лек <sup>a</sup>	Концентрација на топирамат <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ 20% зголемување на $C_{max}$ и AUC на метаболитот нортриптилин	NI
Дихидроерготамин (перорален и супкутан)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% зголемување на AUC на редуцираниот метаболит	NI
Пропранолол	↔ 17% зголемување на $C_{max}$ за 4-ОН пропранолол (TRM 50 mg секои 12 часа)	9% и 16% зголемување на $C_{max}$ 9% и 17% зголемување на AUC (40 mg и 80 mg пропранолол на секои 12 часа)
Суматриптан (перорален и супкутан)	↔	NI
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% намалување на AUC дилтиазем 18% намалување на AUC десацетил дилтиазем ↔ за N-деметил дилтиазем*	20% зголемување на AUC
Венлафаксин	↔	↔



Флунаризин	16% зголемување на AUC (TPM 50 mg на секои 12 часа) <sup>b</sup>	↔
------------	--	---

<sup>a</sup> - % укажува на промена на средната вредност на C<sub>max</sub> или AUC на наведеното лекување во однос на монотерапијата

↔ - нема влијание на C<sub>max</sub> и AUC ( $\leq 15\%$  промена) на основната супстанција

NI - не е испитано

<sup>b</sup> - зголемување на AUC на флунаризин за 14% кај пациенти кои земаат флунаризин како монотерапија. Зголемувањето на изложеност може да биде забрзано со акумулација на лекот во текот на постигнување на состојба на динамична рамнотежа.

#### 4.6. Плодност, бременост и доење

##### Бременост

##### *Ризик поврзан со епилепсија и антиепилептици*

Жените со репродуктивен потенцијал треба да бидат советувани од специјалист. Треба да се процени потребата за лекување со антиепилептици кога жената планира да забремени. Кај жените кои се лекуваат од епилепсија треба да се избегнува ненадејно прекинување на антиепилептична терапија, бидејќи тоа може да доведе до појава на напади кои можат да имаат сериозни последици како за жената така и за плодот.

Монотерапијата треба да е од избор секогаш кога е можно, бидејќи терапијата со повеќе антиепилептични лекови може да се поврзе со поголем ризик од конгенитални малформации во споредба со монотерапијата, зависно од антиепилептиците.

##### *Ризик поврзан со топирамат*

Топирамат бил тератоген кај глувци, стаорци и зајаци (видете дел 5.3). Кај стаорци, топирамат преминува низ плацентната бариера.

Кај луѓето, топирамат преминува низ плацентата и се забележани слични концентрации во папочната врвца и во крвта на мајката.

Клиничките податоци од регистрите за бременост укажуваат дека новороденчињата изложени на монотерапија со топирамат имаат:

- Зголемен ризик за конгенитални малформации (особено расцеп на устата/непцето, хипоспадија и аномалии кои вклучуваат различни системи) после изложување во текот на првиот триместар. Податоците од Северноамериканскиот регистар на бременост (англ. *North American Antiepileptic Drug registry, NAAED*) покажал околу 3-пати повисока инциденција на значајни конгенитални малформации при монотерапија со топирамат (4,3%) во споредба со референтната група која не употребувала антиепилептици (1,4%). Дополнително, податоците од другите испитувања укажуваат дека споредено со монотерапијата, ризикот од тератогени ефекти е зголемен при комбинирана терапија на антиепилептици. Пријавено е дека ризикот е зависен од дозата, а ефектите биле набљудувани при сите дози. Жените лекувани со топирамат кои имале дете со конгенитални малформации имаат зголемен ризик од малформации при последоватени бремености кога се изложени на топирамат.



- Повисока преваленција на новородени со ниска тежина (< 2500 g) споредено со референтната група.
- Зголемена преваленција на новородени кои се сметаат за мали според гестациската возраст (SGA; дефинирана како тежина по раѓање која е помала од 10-тиот перцентил, коригирано за нивната гестациска возраст, поделено според полот). Долготрајните последици на наодите за SGA не може да се проценат.

#### *Индикација: епилепсија*

Се препорачува да се разгледаат алтернативни терапевтски опции кај жени кои се со репродуктивен потенцијал. Ако топирамат се употребува кај жени со репродуктивен потенцијал, се препорачува употреба на ефективна контрацепција (видете дел 4.5) и жената мора да биде темелно информирана за познатите ризици од неконтролирана епилепсија при бременост и за потенцијалните ризици врз фетусот кои се предизвикани од лекот. Доколку жената планира бременост, се препорачува посета пред зачнувањето за да се преиспита лекувањето и за да се разгледаат други терапевтски опции. Во случај на употреба за време на првиот триместар, треба да се направи внимателен пренатален мониторинг.

#### *Индикација: профилакса на мигрена*

Топирамат е контраиндициран во текот на бременоста и кај жени со репродуктивен потенцијал доколку не користат ефикасна метода за контрацепција (видете дел 4.3 и 4.5).

#### Доење

Испитувањата на животни покажале дека топирамат се излучува во мајчиното млеко. Не постојат контролирани клинички испитувања за излучување на топирамат во мајчиното млеко, но ограничени испитувања покажуваат значајна екскреција на топирамат во мајчиното млеко. Ефектите што се забележани кај доени новороденчиња/доенчиња на лекувани мајки вклучуваат дијареја, поспаност, раздразливост и несоодветно зголемување на телесната тежина. Затоа, треба да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине земањето на лекот, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата со топирамат кај мајката (видете дел 4.4).

#### Плодност

Испитувањата на животни не укажуваат на намалување на плодноста при примена на топирамат (видете дел 5.3).

Ефикасноста на топирамат врз плодноста кај луѓето не е проучена.

#### **4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

Епирамат има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Топирамат делува на централниот нервен систем и може да доведе до зашеметеност, вртоглавица или други слични симптоми. Исто така, може да предизвика нарушување на видот и/или заматен вид. Овие несакани дејства можат да бидат потенцијално опасни кај пациенти кои управуваат со возило или машини, особено сè додека не се утврди индивидуалното искуство на пациентот со лекот.



#### 4.8. Несакани дејства

Безбедноста на топирамат проценета според податоците од клиничките испитувања кои вклучиле 4111 пациенти (3182 на топирамат и 929 на плацебо) кои учествувале во 20 двојно-слепи испитувања и 2847 пациенти кои учествувале во 34 отворени испитувања на кои топирамат им е даден како дополнителна терапија за примарните генерализирани тонично-клонични напади, парцијални напади, напади поврзани со Ленокс-Гастаут-ов синдром и како монотерапија за новодијагностицирана епилепсија или профилакса на мигрена. Повеќето несакани дејства според тежината биле благи до умерени. Несаканите дејства идентификувани во текот на клиничките испитувања и по ставање на лекот во промет (означени со „\*“) се прикажани според нивната инциденција во клиничките испитувања во табела 1.

Зачестеноста е дефинирана согласно следниве категории:

Многу чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ )

Помалку чести ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ )

Ретки ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ )

Непознато (не може да се процени од достапните податоци)

Најчестите несакани дејства (оние со инциденција поголема од 5% и поголема од забележаната во плацебо-групата за најмалку една индикација во двојно-слепи контролирани испитувања при употреба на топирамат) се: анорексија, намален апетит, брадифренија, депресија, експресивно нарушување на јазикот, несоница, нарушување на координацијата, нарушување на вниманието, вртоглавица, дизартрија, дизгеузија, хипоестезија, летаргија, нарушување на меморијата, нистагмус, парестезија, сомноленција, тремор, диплопија, заматен вид, дијареја, мачнина, замор, раздразливост, намалување на телесната тежина.

Табела 1: Несакани дејства на топирамат

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознато
Инфекции и инфестации	Назофарингитис*				
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		анемија	Леукопенија, тромбоцитопенија, лимфаденопатија, еозинофилија	Неутропенија*	
Нарушувања на имунолошкиот систем		хиперсензитивност			Алергиски едем*
Нарушувања на метаболизмот и		Анорексија, намален апетит	Метаболна ацидоза,	Хиперхлоремиска	

исхраната		апетит	хипокалемија, зголемен апетит, полидипсија	ацидоза,  хиперамони емија*,  хиперамони емиска енцефалопатија*	
Психијатриски нарушувања	депресија	Брадифренија, несоница, нарушувања на експресивни от говор, аксиозност, состојба на конфузија, дезориентир аност, агресија, променливо расположен ие, агитација, промена во расположен ието, депресивно расположен ие, лутење, абнормално однесување	Самоубиствен и мисли, обиди за самоубиство, халуцинации, психотични нарушувања, аудиторни халуцинации, визуелни халуцинации, апатија, недостаток на спонтан говор, нарушување на спиењето, афективна лабилност, намалено либидо, немир, плачливост, дифемија, еуфорично расположение , параноја, тврдоглавост, напади на паника, солзење, нарушувања во читањето, иницијална инсомнија, афективна плошност, абнормално размислување	Манија, панично нарушување , чувство на очај*, хипоманија,	



			е, губење на либидото, рамнодушност, средна инсомнија, збунетост, рани утрински будења, панична реакција, пораст на расположението		
Нарушувања на нервниот систем	Парестезија, сомноленција, вртоглавица	Нарушена внимателност, нарушено памтење, амнезија, когнитивни нарушувања, психички оштетувања, нарушувања на психомоторните вештини, конвулзии, потешкотии во координацијата, тремор, летаргија, хипоестезија, нистагмус, дисгеузија, нарушена рамнотежа, дизартрија, интенциски тремор, седација	Депресивна состојба на свеста, <i>grand mal</i> напади, оштетување на видното поле, комплексни парцијални напади, нарушувања на говорот, психомоторна хиперактивност, синкопа, нарушување на чувството, зголемено лачење на плунковите жлезди, хиперсомнија, афазија, повторувачки говор, хипокинеза, дискинезија, постурална вртоглавица, лош квалитет на спиење, чувство на печење, губење на	Апраксија, нарушен циркадијарен ритам на спиење, хиперстазија, хипосмија, аносмија, есенцијален тремор, акинезија, неможност да се одговори на стимулите	



			чувствата, паросмија, церебрален синдром, дизестеџија, хипогеуџија, ступор, неспретност, аура, агеуџија, дисфагија, дисфаџија, периферна невропатија, пресинкопа, дистонија, формикаџија		
Окуларни нарушувања		Заматен вид, диплопија, нарушувања на видот	Намалена острина на видот, скотом, миопија*, ненормално чувство во окото*, сувост на очите, фотофобија, блефароспаза м, зголемено солзење на очите, фотопсија, мидријаза, презбипија	Еднострано слепило, минливо слепило, глауком, нарушена акомодација на очите, нарушена перцепџија за длабочина, сцитрилира н скотом, едем на очните капаци*, ноќно слепило, амблиопија	Глауком со затворен агол*, макулопати ја*, нарушено движење на очите*, едем конјунктива *  увеитис
Нарушувања на ушите и лабиринтот		Вертиго, тинитус, болка во ушите	Глувост, еднострана глувост, невосензорна глувост, непријатност во ушите, нарушување на слухот		



Срцеви нарушувања			Брадикардија, синус брадикардија, палпитации		
Васкуларни нарушувања			Хипотензија, ортостатска хипотензија, црвенило со чувство на топлина, наплив на толина	Рејналдов феномен	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеја, епистакса, назална конгестија, ринореја, кашлица*	Диспнеја при напор, хиперсекрециј а во параназален синус, дисфонија		
Гастроинтестин ални нарушувања	Мачнина, дијареја	Повраќање, констипациј а, болка во горниот дел на абдоменот, диспепсија, абдоминална болка, сува уста, непријатнос т во стомакот, орална парестезија, гастритис, непријатнос т во стомакот	Панкреатитис, флатуленција, гастроезофаг еален рефлукс, болка во долниот дел на абдоменот, орална хипосерезија, гингивално крвавење, абдоминална дистензија, епигастрична непријатност, абдоминална преосетливос т, хиперсекрециј а на пунковите жлезди, болка во устата, смрдлив здив, глосодинија		



Хепатобилијарн и нарушувања				Хепатитис, слабост на црниот дроб	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Алопеција, осип, пруритис	Анхидроза, фацијална хипоестезија, уртикарија, еритем, генерализиран пруритис, макуларен осип, промена на бојата на кожата, алергиски дерматитис, оток на лицето	Стивенс-Џонсонов синдром*, мултиформен еритем*, абнормален мирис на кожата, периорбитален едем*, локализирана уртикарија	Токсична епидермална некролиза*
Нарушувања на мускулно-костениот систем и сврзното ткиво		Артралгија, мускулен спазам, мијалгија, грчење на мускулите, мускулна слабост, мускулно-костена болка во градите	Отекување на зглобовите*, мускулокостена вкочанетост, болка во слабината, мускулна слабост	Непријатност во екстремитетите*	
Ренални и уринарни нарушувања		Нефролитијаза, полакизурија, дизурија, Нефрокалциноза*	Мочни камења, уринарна инконтиненција, хематурија, инконтиненција, ургентно мокрење, ренална колика, бубрежна болка	Каменчиња во уретрата, ренална тубуларна ацидоза*	
Нарушувања на репродуктивниот систем и на			Еректилна дисфункција, сексуална		



дојките			дисфункција		
Општи нарушувања и состојби на местото на примена	замор	Пирексија, астенија, иритабилност, нарушено движење, абнормални чувства, општа лоша состојба	Хипертермија, жед, болест која наликува на грип*, инертност, студ во периферните делови на телото, чувство на пијаност, чувство на раздразливост	Едем на лицето	
Испитувања	Намалена телесна тежина	Зголемена телесна тежина*	Кристалурија, абнормален резултат од испитувањето тандем на начинот на одење наречено. Tandem gait испитување, намален број на леукоцити, зголемени хепатални ензими	Намалени бикарбонати во крвта	
Социјални околности			Потешкотии во учење		

\* Несакани дејства забележани при постмаркетиншки спонтани пријави. Зачестеност се проценува според податоците за инциденцијата добиени од клиничките испитувања, или според настани кои не се јавиле при клиничките испитувања.

Конгенитални малформации и ограничување на феталниот раст (видете делови 4.4 и 4.6)

#### Деца и адолесценти

Во двојно-слепи, контролирани испитувања, несаканите дејства кои се пријавени почесто ( $\geq 2$  пати) кај деца отколку кај возрасни се:

- намален апетит
- зголемен апетит



- хиперхлоремиска ацидоза
- хипокалемија
- нарушено однесување
- агресија
- апатија
- иницијална несоница
- самоубиствени мисли
- нарушена концентрација
- летаргија
- нарушување на деноноќниот ритам на спиење
- лош квалитет на спиење
- зголемено солзење
- синус брадикардија
- невообичаено чувство
- нарушен начин на одење.

Несакани дејства пријавени кај деца, но не и кај возрасни во двојно-слепи контролирани испитувања вклучуваат:

- еозинофилија
- психомоторна хиперактивност
- вртоглавица
- повраќање
- хипертермија
- пирексија
- нарушување на учење.

#### Пријавување на несаканите дејства

По добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секој сомнеж за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9. Предозирање**

##### Знаци и симптоми

Пријавени се предозирања со топирамат. Знаците и симптомите вклучуваат: конвулзии, вртоглавица, нарушување на говорот, заматен вид, диплопија, нарушена ментална активност, летаргија, нарушена координација, ступор, хипотензија, абдоминална болка, нервоза, вртоглавица и депресија. Клиничките последици во повеќето случаи не биле тешки, но пријавени се смртни случаи по предозирање при истовремена употреба на повеќе лекови, вклучително и топирамат. Предозирањето со топирамат може да доведе до тешка метаболна ацидоза (видете дел 4.4).

##### Лекување



При случај на предозирање, треба да се прекине употребата на топирамат и да се применат општи супортивни мерки сè до намалување или разрешување на клиничката токсичност. Пациентот треба да биде соодветно хидриран. Хемодијализата е ефективна метода за отстранување на топирамат од телото. Може да се употребат и други мерки според процена на лекарот.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ:

### 5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиепилептици; други антиепилептици, препарати против мигрена  
АТС код: N03AX11

Топирамат е антиепилептик класифициран како моносахарид супституиран со сулфамат. Точниот механизам со кој топирамат делува против конвулзии и профилакса на мигрена е непознат. Електрофизиолошките и биохемиските испитувања со култивирани неврони откриваат три својства кои можат да придонесат за антиепилептичната ефикасност на топирамат.

Зависно од времето, топирамат ги блокира акциските потенцијали кои што често предизвикуваат продолжена деполаризација на невронот, што укажува на блокада на натриумовите канали, зависно од состојбата во која се наоѓаат. Топирамат ја зголемува зачестеноста при која  $\gamma$ -аминобутират (GABA) ги активира GABA<sub>A</sub> рецепторите и ја зголемува способноста на GABA да предизвика внес на хлоридни јони во невроните, што укажува дека топирамат ја подобрува активноста на инхибиторниот невротрансмитер.

Флумазенил, кој е бензодиазепински антагонист, не го блокира ова дејство, ниту топирамат го продолжува траењето на отворениот канал, по што топирамат се разликува од барбитуратите кои ги модулираат GABA<sub>A</sub> рецепторите.

Бидејќи антиепилептичниот профил на топирамат значително се разликува од антиепилептичниот профил на бензодиазепините, топирамат може да го модулира поттипот GABA<sub>A</sub> рецептор кој е нечувствителен на бензодиазепини. Топирамат ја антагонизира способноста на каинат да ги активира рецепторите за каинат/AMPA ( $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5--метилизоксазол-4-пропионска киселина) поттип на стимулирачкиот аминокиселински (глутаматен) рецептор, но не покажал видливо влијание врз активноста на N-метил-D-аспартат (NMDA) кај поттиповите на рецепторите за NMDA. Овие дејства на топирамат биле зависни од концентрацијата во опсег од 1  $\mu$ M до 200  $\mu$ M, при што минимална активност е забележана во концентрација од 1  $\mu$ M до 10  $\mu$ M.

Покрај тоа, топирамат ги инхибира некои изоензими на јаглеродната анхидраза. Ова фармаколошко дејство е многу послабо од дејството на ацетазоламид, познатиот инхибитор на јаглеродна анхидраза и не се смета за една од главните компоненти на антиепилептичната активност на топирамат.

Топирамат во испитувања кај животни покажал антиконвулзивна активност кај стаорци и глвци, при испитување на максималните напади предизвикани од електрошокови (англ. *maximal electroshock seizure, MES*) и се покажал како ефикасен при епилептични модели на глодари, вклучително тонични напади и оние слични на петит мал кај спонтано епилептични стаорци (англ. *spontaneous epileptic rat, SER*) како и тонични и клонични напади кај стаорци предизвикани со стимулација на амигдалата или глобалната исхемија. Топирамат е



единствено слабо ефикасен во блокирање на клонични напади предизвикани од антагонист на GABA<sub>A</sub> рецепторите, пентилентетазол.

Испитувањата на глувци кои истовремено добивале топирамат и карбамазепин или фенобарбитал покажало синергистична антиконвулзивна активност, додека топирамат во комбинација со фенитоин покажал адитивна антиконвулзивна активност. Во добро контролирани испитувања при додавање на друг лек не е забележана корелација помеѓу најмалата концентрација на топирамат во плазма и неговата клиничка ефикасност. Нема податоци кои укажуваат на толеранција кај луѓето.

### Петит мал напади

Две мали испитувања на една група се спроведени на деца на возраст од 4-11 години (CAPSS-326 и TOPAMAT-ABS-001). Едно вклучувало 5 деца а другото 12 деца пред предвреме да се прекинат поради недостиг на одговор на терапијата. Дозите кои се земени во овие испитувања биле до приближно 12 mg/kg во испитувањето TOPAMAT-ABS-001, а вториот максимум 9 mg/kg/дневно, односно 400 mg/ден во испитувањето CAPSS-326. Ова испитување не обезбедува доволно докази од кои може да се заклучи ефикасноста и безбедноста при употреба во педијатриската популација.

### **5.2. Фармакокинетски својства**

Фармакокинетскиот профил на топирамат во споредба со другите антиепилептици има долго време на полуживот во плазмата, линеарна фармакокинетика, претежно е отстранет преку бубрезите, не се врзува во голема мера за плазматските протеини и нема клинички релевантни активни метаболити.

Топирамат не е силен индуктор на ензими што метаболизираат лекови и може да се зема без оглед на храната, а рутинско следење на неговите концентрации во плазмата не е потребно. Во клиничките испитувања немало конзистента поврзаност на концентрацијата во плазмата со ефикасноста ниту со фреквенцијата на несакани дејства.

### Апсорпција

Топирамат се апсорбира брзо и добро. По перорална примена на 100 mg топирамат кај здрави испитаници, средната вредност на максимална концентрација во плазма ( $C_{max}$ ) од 1,5  $\mu\text{g/mL}$  се постигнува во тек од 2 до 3 часа ( $T_{max}$ ).

Радиоактивноста измерена во урината покажала дека по перорална примена на 100 mg <sup>14</sup>C-топирамат во просек се апсорбира 81%. Храната нема клинички значаен ефект врз биорасположивоста на топирамат.

### Дистрибуција

Генерално, 13 - 17% од топирамат се врзува за плазматските протеини. Забележан е низок капацитет за врзување во/на еритроцитите, кој може да се заштити при концентрација во плазмата од 4  $\mu\text{g/mL}$ . Волуменот на дистрибуција варира независно од дозата. Средниот привиден волумен на дистрибуција изнесува од 0,55 до 0,80 L/kg по еднакратна доза во опсег од 100 до 1200 mg. Воочен е ефектот на полот врз волуменот на дистрибуција и вредностите кај жените изнесуваат околу 50% од оние кај мажите. Ова се должи на поголем процент на масно ткиво кај жените и нема клиничко значење.



### Метаболизам

Топирамат кај здрави доброволци не се метаболизира значително (~20%). Кај пациенти кои истовремено примаат други антиепилептици, за кои е познато дека ги индуцираат ензимите кои метаболизираат лекови, тој се метаболизира околу 50%. Од плазмата, урината и фецесот кај човекот се издвоени и идентификувани шест метаболити, кои се формираат со хидроксилација, хидролиза и глукуронидација. Секој од метаболитите изнесува помалку од 3% од вкупната радиоактивност излачена по примена на <sup>14</sup>C-топирамат. Испитувани се два метаболити кои задржале поголем дел од структурните карактеристики на топирамат и се покажало дека нивната антиконвулзивна активност е слаба или не постои.

### Елиминација

Кај луѓето, непроменетиот топирамат и неговите метаболити се елиминираат преку бубрезите (најмалку 81% од дозата). Околу 66% од дозата на <sup>14</sup>C-топирамат се излучува во непроменета форма во урина во тек на четири дена. При примена на топирамат двапати дневно во доза од 50 mg или 100 mg, средниот бубрежен клиренс изнесувал, околу 18 mL/min и 17 mL/min, соодветно. Постојат докази за реапсорпција на топирамат во бубрежните тубули. Ова е поддржано од страна на резултатите од испитувањата кај стаорци на кои топирамат им се давал заедно со пробенецид, при што е забележано значително зголемување на бубрежниот клиренс на топирамат. Вкупниот плазматски клиренс кај човек при перорална примена изнесува од околу 20 до 30 mL/min.

### Линеарност/нелинеарност

Променливоста на концентрацијата на топирамат во плазмата помеѓу различни луѓе е мала и затоа фармакокинетиката е предвидлива. Фармакокинетиката на топирамат е линеарна, плазматскиот клиренс е константен, а површината под кривата на концентрација во плазмата кај здрави испитаници се зголемува пропорционално со дозата, во опсег на еднократна перорална доза од 100 до 400 mg. Кај пациенти со нормална функција на бубрезите, концентрацијата на лекот во плазма во состојба на динамична рамнотежа се постигнува по од 4 до 8 дена. Средниот  $C_{max}$  по повеќекратна примена на 100 mg по шема двапати дневно кај здрави испитаници изнесувал 6,76 µg/mL. По повеќекратни примени дози од 50 mg и 100 mg топирамат по шемата двапати на ден, средното време за полуживот на елиминација од плазмата изнесувало околу 21 час.

### Употреба на други антиепилептици

При повеќекратна примена на дози од 100 до 400 mg топирамат по шема двапати на ден истовремено со фенитоин или карбамазепин, концентрацијата на топирамат во плазма се зголемувала пропорционално со дозата.

### Оштетување на бубрежната функција

Кај пациенти со умерено и тешко бубрежно оштетување (клиренс креатинин  $\leq$  70 mL/min) се намалува плазматскиот и бубрежниот клиренс на топирамат. Како последица, кај пациенти со оштетена бубрежна функција може при одредена доза, да се очекува поголема плазматска концентрација на топирамат во динамична рамнотежа, во споредба со пациентите чија функција



на бубрезите е нормална. Покрај тоа, кај пациенти со бубрежно оштетување е потребно подолго време за постигнување на состојба на динамична рамнотежа при секоја доза. Кај пациенти со умерено и тешко бубрежно оштетување, се препорачува употреба на половина од вообичаената почетна доза и дозата на одржување.

Топирамат ефикасно се отстранува од плазмата со хемодијализа. Долготрајната хемодијализа може да доведе до намалување на концентрациите на топирамат под нивото потребно за спречување на напади. За да се избегне брзиот пад на концентрацијата на топирамат во плазмата во текот на хемодијализа, може да бидат потребни дополнителни дози на топирамат. За целосното прилагодување на дозата треба да се земат предвид 1) времетраењето на дијализата, 2) стапката на клиренс на дијализниот систем кој се користи и 3) ефективноста на бубрежниот клиренс на топирамат кај пациенти кои се на дијализа.

#### Оштетување на црнодробна функција

Кај пациенти со умерени до тешки оштетувања на црнодробната функција, клиренсот на топирамат од плазмата се намалува за средната вредност од 26%. Затоа, топирамат треба да се користи претпазливо кај пациенти со оштетување на црнодробната функција.

#### Постари лица

Кај постари пациенти без бубрежна болест, плазматскиот клиренс на топирамат не се менува.

#### Деца и адолесценти (фармакокинетика, до 12 годишна возраст)

Фармакокинетиката на топирамат кај деца е линеарна, како и кај возрасни кои го употребуваат топирамат како дополнителен лек, а клиренсот не зависи од дозата но, рамнотежната концентрација во плазмата се зголемува пропорционално на дозата. Сепак, клиренсот кај децата е поголем, а полуживот на елиминација е пократок. Како последица, концентрацијата на топирамат во плазмата при еднакви дози изразени во mg/kg телесна тежина, може да биде помал кај децата во споредба со возрасните. Како и кај возрасните, антиепилептичните лекови кои ги индуцираат хепаталните ензими ги намалуваат плазматските концентрации при динамична рамнотежа.

### **5.3. Претклинички податоци за безбедноста**

Во претклиничките испитувања на плодноста и покрај матерналната и патерналната токсичност при дози од 8 mg/kg/дневно, не биле забележани дејства врз плодноста на машките или женските стаорци при дози од 100 mg/kg/ден.

Топирамат во претклиничките испитувања покажал тератогени дејства кај испитуваните видови (глевци, стаорци, зајаци). Кај глевците, тежината на фетусот била намалена, а скелетната осификација била успорена при дози од 500 mg/kg/ден, покрај појавата на токсичност кај мајката. Вкупниот број на фетални малформации кај глевците бил зголемен во сите испитувани групи (кои примале 20, 100 или 500 mg/kg/ден).

Кај стаорци дозата е зависна од токсичноста кај мајката и ембрио-феталната токсичност (намалена тежина на фетусот или успорена скелетна осификација) која се манифестира при дози од 20 mg/kg/ден и повисоки, а



тератогеноста (дефекти на екстремитетите и прстите) при дози од 400 mg/kg/ден и повисоки. Кај зајаци, се јавила дозно-зависна токсичност кај мајката при дози од 10 mg/kg/ден и повисоки, ембрио-фетална токсичност (зголемена смртност) при дози од 35 mg/kg/ден и повисоки, а тератогеноста (малформации на ребрата и 'рбетот) се јавила при дози од 120 mg/kg/ден.

Тератогените дејства забележани кај стаорци и зајаци биле слични со оние при употреба на инхибитори на јаглородна анхидраза, кои кај луѓето не се поврзани со малформации. Имало и индикации за дејство врз растот, кои се манифестираат со помала тежина на младенчињата при породување и за време на доење, ако женките примале 20 или 100 mg/kg/дневно за време на бременоста и доењето. Кај стаорци, топирамат поминува низ плацентната мембрана.

При секојдневна перорална употреба на топирамат во дози до 300 mg/kg/ден, кај младенчиња стаорци чија развојна возраст одговарала на лактациската, детската и адолесценската возраст, постоела токсичност слична на онаа кај возрасни животни (намален внес на храна, намалена телесна тежина, центробулбарна хепатоцелуларна хипертрофија). Немало релевантни дејства врз растот на долгите коски (тибија) ниту на минералната густина на коските (фемур), врз развојот пред одвикнување ниту на репродуктивниот развој, невролошкиот развој (вклучително процена на меморијата и учењето), созревањето, плодноста, ниту на показателите добиени со хистеротомија. Во целосните тестови за процена на мутагеноста *ин витро* и *ин vivo*, топирамат не покажува генотоксичен потенцијал.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:

### 6.1. Список на ексципиенси

#### Јадро на таблета

лактоза монохидрат  
скроб прежелатизиран  
скроб делумно прежелатизиран  
микростална целулоза  
натриум скробогликолат  
магнезиум стеарат

#### Филм обвивка на таблета

хипромелоза  
полисорбат 80  
талк

#### Бои:

Епирамат 25 mg филм-обложени таблети: титаниум диоксид (E171).

Епирамат 50 mg филм-обложени таблети: титаниум диоксид (E171), железо оксид, жолт (E172).

Епирамат 100 mg филм-обложени таблети: титаниум диоксид (E171), железо оксид, жолт (E172).

### 6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

### 6.3. Рок на траење



3 години.

**6.4. Начин на чување**

Да се чува на температура до 25°C.

**6.5. Природа и содржина на пакувањето**

60 (6x10) филм-обложени таблети во (OPA/Al/PVC//Al) во блистер, во кутија.

**6.6. Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Не постојат посебни предупредувања за употреба/ракување.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р. Северна Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

01/2012

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај 2021 година





Handwritten text in a non-Latin script, possibly Arabic or Persian, located at the bottom of the page.