

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**Epiramat<sup>®</sup> 25 mg tablete**

**Epiramat<sup>®</sup> 50 mg tablete**

**Epiramat<sup>®</sup> 100 mg tablete**

**Epiramat<sup>®</sup> 200 mg tablete**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna EPIRAMAT<sup>®</sup> tableta sadržava 25, 50, 100 ili 200 mg topiramata.

Jedna Epiramat<sup>®</sup> 25 mg tableta sadržava 23,0 mg laktoza hidrata.

Jedna Epiramat<sup>®</sup> 50 mg tableta sadržava 46,0 mg laktoza hidrata.

Jedna Epiramat<sup>®</sup> 100 mg tableta sadržava 92,0 mg laktoza hidrata.

Jedna Epiramat<sup>®</sup> 200 mg tableta sadržava 184,0 mg laktoza hidrata.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

EPIRAMAT<sup>®</sup> 25 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom TO na jednoj strani, a 25 na drugoj strani.

EPIRAMAT<sup>®</sup> E 50 mg tablete su svijetložute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom TO na jednoj strani, a 50 na drugoj strani.

EPIRAMAT<sup>®</sup> 100 mg tablete su žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom TO na jednoj strani, a 100 na drugoj strani.

EPIRAMAT<sup>®</sup> 200 mg tablete su narančasto crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom TO na jednoj strani, a 200 na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija u odraslih, mladeži i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadajima sa sekundarno generaliziranim napadajima ili bez njih, ili s primarno generaliziranim toničko-kloničkim napadajima.

H A L M E D
27 - 01 <sub>I</sub> 2011
ODOBRENO

Dopunsko liječenje u djece u dobi od 2 godine i starije, mladeži i odraslih s parcijalnim napadajima sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, ili s primarno toničko-kloničkim napadajima, te za liječenje napadaja povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom.

Topiramata je indiciran u odraslih za profilaksu migrenske glavobolje nakon pažljive procjene drugih mogućnosti liječenja. Topiramata nije namijenjen akutnom liječenju.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

### *Općenito*

Preporuča se liječenje početi malom dozom i potom ju titrirati do one djelotvorne, kako bi se izbjegle nuspojave ovisne o dozi.

Za optimizaciju liječenja nije nužno pratiti koncentracije topiramata u plazmi. Za doziranje koje se ne može ostvariti ovim lijekom ili to nije praktično, dostupne su druge jačine i drugi farmaceutski oblici lijeka, kao i drugi lijekovi.

Tablete se ne smiju lomiti.

Topiramata tablete se mogu uzimati bez obzira na jelo, no s dovoljnom količinom tekućine.

Topiramata tablete prikladne su za djecu primjerene tjelesne težine, koja mogu progutati tabletu. Svima ostalima treba topiramata davati u farmaceutskom obliku koji je prikladniji za djecu, napose onu mlađu.

Antiepileptike, uključujući topiramata, treba postupno obustavljati bolesnicima s napadajima ili epilepsijom u anamnezi ili bez njih, kako bi se na najmanju moguću mjeru smanjila mogućnost pojave napadaja ili povećanja njihove učestalosti. U kliničkim ispitivanjima dnevne su se doze smanjivale u razmacima po tjedan dana, za po 50-100 mg odraslima s epilepsijom, a po 25-50 mg odraslima koji su primali topiramata u dozama do 100 mg/dan za profilaksu migrene. U kliničkim ispitivanjima pedijatrijskih bolesnika topiramata se postupno smanjivao tijekom razdoblja od 2 do 8 tjedana.

### *Monoterapija epilepsije*

### *Općenito*



Kada se drugi antiepileptik obustavlja radi prelaska na monoterapiju topiramatom, valja razmotriti kako bi to moglo utjecati na nadzor nad napadajima. Preporučuje se postupna obustava drugog antiepileptika, smanjivanjem njegove doze za po jednu trećinu svaka dva tjedna, osim ako sigurnosni razlozi ne nalažu naglu obustavu.

Kada se o obustavljanju lijekovi koji induciraju enzime, povisit će se razine topiramata. Bude li klinički indicirano, možda će trebati smanjiti dozu topiramata.

### *Odrasli*

Dozu treba odrediti i titraciju obavljati vodeći se kliničkim odgovorom. Titraciju treba početi svakovečernjom dozom od 25 mg tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati u razmacima od jednog ili dva tjedna za po 25 ili 50 mg/dan, u dvije podijeljene doze. Ako bolesnik ne može podnijeti tu shemu titracije, doza se može povećavati u većim vremenskim razmacima, ili manjom količinom lijeka.

Preporučena početna ciljna doza topiramata pri monoterapiji u odraslih je 100 mg/dan do 200 mg/dan, podijeljeno u dvije doze. Najveća preporučena dnevna doza je 500 mg/dan u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblicima epilepsije podnosili su topiramat kao monoterapiju i u dozi od 1000 mg/dan. Ove preporuke o doziranju vrijede za sve odrasle osobe, uključujući starije, pod uvjetom da nemaju bolest bubrega u podlozi.

### *Pedijatrijska populacija (djeca starija od 6 godina)*

Dozu djeci treba odrediti i titraciju obavljati vodeći se kliničkim ishodom. Liječenje djece starije od 6 godina treba početi dozom koje se daje svako večer od 0,5 do 1 mg/kg tjelesne težine tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati u razmacima po jedan ili dva tjedna, za po 0,5 do 1 mg/kg/dan, u dvije podijeljene doze. Ako dijete ne može podnijeti tu shemu titracije, doza se može povećavati u većim vremenskim razmacima, ili manjom količinom lijeka.

Preporučena početna ciljna doza topiramata pri monoterapiji u djece starije od 6 godina je 100 mg/dan, ovisno o kliničkom odgovoru (to je oko 2,0 mg/kg/dan u djece od 6 do 16 godina).

Dopunsko liječenje epilepsije (parcijalni napadaji sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, primarno toničko-klonički napadaji, ili napadaji povezani s Lennox-Gastautovim sindromom)

H A L M E D
27 - 01 <sub>3</sub> 2011
ODOBRENO

### *Odrasli*

Liječenje treba početi dozom od 25-50 mg svake večeri tijekom prvih tjedan dana. Prijavljena je i primjena manjih početnih doza, no one nisu sustavno ispitane. Potom dozu treba povećavati u tjednim ili dvotjednim razmacima za po 25-50 mg/dan, podijeljenu u dvije doze. U nekih se bolesnika djelotvornost može postići i doziranjem jedanput na dan.

U kliničkim ispitivanjima topiramata kao dopunskog lijeka, najmanja djelotvorna doza bila je 200 mg. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg, podijeljena u dvije doze.

Ove preporuke o doziranju vrijede za sve odrasle osobe, uključujući starije, pod uvjetom da nemaju bolest bubrega u podlozi (vidjeti poglavlje 4.4).

### *Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 godine i starija)*

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata kao dopunskog lijeka je oko 5 do 9 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Titraciju treba početi dozom od 25 mg (ili manjom, u rasponu od 1 do 3 mg/kg/dan) svake večeri tijekom prvih tjedan dana. Potom se doza može povećavati u razmacima po jedan ili dva tjedna za po 1 do 3 mg/kg/dan (u dvije podijeljene doze), do postizanja optimalnog kliničkog odgovora.

Ispitane su dnevne doze do 30 mg/kg/dan i općenito su se dobro podnosile.

### *Migrena*

#### *Odrasli*

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za profilaksu migrenske glavobolje je 100 mg/dan, podijeljeno u dvije doze. Titraciju treba početi dozom od 25 mg svake večeri tijekom prvih tjedan dana. Potom dozu treba povećavati u razmacima po tjedan dana za po 25 mg/dan. Ako bolesnik ne može podnijeti tu shemu titracije, doza se može povećavati u većim vremenskim razmacima, ili manjom količinom lijeka. U nekih se bolesnika povoljan učinak može postići i ukupnom dnevnom dozom od 50 mg/dan. Bolesnici su primali ukupne dnevne doze do 200 mg/dan. Premda se tom dozom može postići povoljan učinak u nekih bolesnika, savjetuje se oprez zbog povećane učestalosti nuspojava.

#### *Pedijatrijska populacija*



Topiramata se ne preporučuje za liječenje ni za prevenciju migrene u djece zbog nedovoljno podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

#### Opće preporuke o doziranju topiramata posebnim populacijama bolesnika

##### *Oslabljena funkcija bubrega*

Bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq 60$  ml(min) topiramata treba davati oprezno jer se smanjuju bubrežni i plazmatski klirens topiramata. Osobama za koje se zna da imaju oslabljenu funkciju bubrega možda će trebati više vremena za postizanje stanja ravnoteže pri svakoj dozi.

Budući da se topiramata iz plazme uklanja hemodijalizom, osobama sa zatajenjem bubrega u završnom stadiju treba na dan dijalize dati dodatnu dozu topiramata, otprilike jednaku polovini dnevne doze. Dodatnu dozu treba dati podijeljenu u dva dijela, jedan dio na početku i drugi po okončanju postupka hemodijalize. Dodatna doza može biti različita, ovisno o obilježjima opreme za dijalizu koja se koristi.

##### *Oslabljena funkcija jetre*

Bolesnicima s umjereno do jako oslabljenom funkcijom jetre topiramata treba davati oprezno jer je klirens topiramata smanjen.

##### *Stariji*

Starijoj populaciji dozu ne treba prilagođavati, pod uvjetom da je funkcija bubrega očuvana.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koji sastojak lijeka.

Profilaksa migrene u trudnica ili žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

#### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

U slučajevima kada je nagli prekid uzimanja topiramata medicinski indiciran, potreban je odgovarajući liječnički nadzor (vidi poglavlje 4.2).

Kao i kod drugih entiepileptika, kod nekih pacijenata može doći do povećanja učestalosti napadaja ili do pojave nove vrste napadaja kada se počne primjenjivati topiramata. To može biti



posljedica predoziranja, smanjenja plazmatske koncentracije drugih antiepileptika koji se uzimaju istodobno, progresije bolesti ili paradoksalnog efekta.

Odgovarajuća hidracija je vrlo važna tijekom uzimanja topiramata. Ona može smanjiti rizik razvoja nefrolitijaze (vidi dolje). Odgovarajuća hidracija prije i tijekom aktivnosti poput vježbanja ili izloženosti visokim temperaturama može umanjiti rizik razvoja nuspojava povezanih s višim temperaturama (vidi poglavlje 4.8).

#### *Poremećaji raspoloženja/depresija*

Primijećena je povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije tijekom uzimanja topiramata.

#### *Suicid/suicidalne misli*

Suicidalna razmišljanja i ponašanje prijavljeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima zbog različitih indikacija. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antiepileptika je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog rizika nije poznat a raspoloživi podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika uz topiramatom.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji vezani za suicid, poput suicidalnih ideja, pokušaja suicida i samog suicida, pojavili su se u frekvenciji od 0,5% u skupini koja je liječena topiramatom (46 od 8652 pacijenta) što je 3 puta veća incidencija nego u onih koji su uzimali placebo (0,2%, 8 od 4045 pacijenta).

Zato bolesnike treba promatrati radi znakova suicidalnog razmišljanja i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) valja savjetovati da potraže liječničku pomoć ako se pojave znaci suicidalnog razmišljanja i ponašanja.

#### *Nefrolitijaza*

Neki bolesnici, osobito oni s predispozicijom za nefrolitijazu, mogu biti pod povećanim rizikom od nastanka bubrežnih kamenaca i uz njih vezanih znakove i simptome kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Faktori rizika za nefrolitijazu obuhvaćaju prethodno stvaranje kamenaca, obiteljsku anamnezu nefrolitijaze i hiperkalciuriju. Nijedan od ovih faktora rizika ne može pouzdano predvidjeti stvaranje kamenaca tijekom liječenja topiramatom. Bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji se povezuju s nefrolitijazom mogu biti pod povećanim rizikom.

#### *Jetrena insuficijencija*

Bolesnicima s oštećenjem jetre topiramata valja davati oprezno jer kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

#### *Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta*

Prijavljena su izvješća o akutnoj miopiji sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta kod bolesnika koji su primali topiramata. Simptomi se karakteristično javljaju unutar mjesec dana od početka terapije i uključuju nagli nastup smanjene oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može uključivati miopiju, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju (crvenilo) oka i povišen intraokularni tlak sa ili bez midrijaze. Može doći do supracilijarne efuzije i posljedičnog pomaka leće i šarenice što rezultira sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Za razliku od primarnog glaukoma zatvorenog kuta, koji je rijedak prije 40-te godine, sekundarni glaukom zatvorenog kuta povezan s uzimanjem topiramata bio je prijavljen kako u odraslih, tako i u djece. Liječenje uključuje prekid terapije topiramatom što je moguće prije te odgovarajuće mjere kojima se snižava intraokularni tlak. Ove mjere uglavnom dovode do snižavanja očnog tlaka.

Povišeni očni tlak bilo koje etiologije, ukoliko se ne liječi, može dovesti do ozbiljnih posljedica, uključujući i trajan gubitak vida.

Potrebno je procijeniti treba li bolesnika s anamnezom očnih bolesti liječiti topiramatom.

#### *Metabolička acidoza*

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti, bez prisutnosti respiratorne alkaloze) povezuje se s liječenjem topiramatom. Do navedenog pada serumskih bikarbonata dolazi uslijed inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Do pada razine bikarbonata obično dolazi na početku liječenja topiramatom, premda se to može dogoditi u bilo koje vrijeme tijekom terapije. Pad razine bikarbonata je obično blag do umjeren (prosječno smanjenje od 4 mmol/L pri dnevnoj dozi od 100 mg ili više kod odraslih ili oko 6 mg/kg/dan kod djece). Pad vrijednosti ispod 10 mmol/L rijetko se nalazi. Stanja ili terapije koji su predispozicija za acidozu (npr. bolesti bubrega, teški respiratorni poremećaji, epileptički status, proljev, kirurški zahvat, ketogena dijeta ili neki lijekovi) mogu uz topiramata dodatno sniziti razinu bikarbonata.

Kronična metabolička acidoza povećava rizik od nastanka bubrežnih kamenaca te može potencijalno dovesti do osteopenije.

Kronična metabolička acidoza u djece može smanjiti brzinu rasta. Učinak topiramata na rast i posljedice povezane s kostima nisu sustavno istraženi ni u pedijatrijskoj ni u odrasloj populaciji.

H A L M E D
27 - 01 7 2011
ODOBRENO

Ovisno o postojećim poremećajima, uz terapiju topiramatom preporučuje se odgovarajuće praćenje serumske razine bikarbonata. Ako se metabolička acidoza razvije i perzistira, valja razmotriti smanjenje doze ili ukidanje topiramata (postupnim smanjivanjem doze).

Topiramatom je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa stanjima ili terapijom koja predstavlja predisponirajući faktor za razvoj metaboličke acidoze.

#### *Dodaci prehrani*

Kod nekih bolesnika liječenih topiramatom može doći do gubitka tjelesne težine. Preporučeno je pratiti eventualni gubitak tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju topiramatom. Kod bolesnika koji gube na težini dok uzimaju topiramatom, treba razmotriti uvođenje dodataka prehrani ili povećanje unosa hrane.

#### *Intolerancija laktoze*

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s ostalim lijekovima**

#### *Utjecaj topiramata na druge antiepileptike*

Dodatak topiramata drugim antiepilepticima (fenitoinu, karbamazepinu, valproičnoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže, osim kod pojedinih bolesnika kod kojih dodatak topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. To je vjerojatno posljedica inhibicije specifične izoforme enzima (CYP2C19). Stoga je potrebno svim pacijentima koji uzimaju fenitoin, a pokazuju kliničke znakove ili simptome toksičnosti, kontrolirati razinu fenitoina u plazmi.

Farmakokinetičko ispitivanje interakcija u pacijenata s epilepsijom pokazalo je da dodavanje topiramata u dozi od 100 do 400 mg/dan lamotriginu nema utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju ravnoteže. Također nije bilo promjene u koncentraciji topiramata u plazmi u stanju ravnoteže tijekom primjene ili nakon prekida primjene lamotrigina u prosječnoj dozi od 327 mg/dan.

Topiramatom inhibira enzim CYP2C19 i može utjecati na koncentraciju drugih lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. diazepam, imipramin, moklobemid, progvanil, omeprazol).

#### *Utjecaj drugih antiepileptika na topiramatom*



Fenitoin i karbamazepin snižavaju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina terapiji topiramatom može zahtijevati prilagođavanje doze topiramata. Ovo treba izvesti titracijom doze do postizanja kliničkog učinka. Dodavanje ili ukidanje valproične kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije topiramata u plazmi, te stoga ne nameće potrebu za prilagođavanjem njegove doze.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u sljedećoj tablici:

<b>Istodobno primijenjeni antiepileptik</b>	<b>Koncentracija antiepileptika</b>	<b>Koncentracija topiramata</b>
Fenitoin	<->**	↓
Karbamazepin	<->	↓
Valproična kiselina	<->	<->
Fenobarbital	<->	NI
Primidon	<->	NI
Lamotrigin	<->	<->

<-> = Nema utjecaja (≤15% promjene)

\*\* = Koncentracija u plazmi raste u pojedinih bolesnika

↓ = Koncentracija u plazmi pada

NI = Nije ispitano

#### *Ostale interakcije lijekova*

##### *Digoksin:*

Istodobna primjena digoksina i topiramata dovodi do 12% smanjenja AUC serumskog digoksina. Kliničko značenje navedene interakcije nije utvrđeno. U slučaju kada se topiramatom uvodi ili ukida u bolesnika koji inače uzimaju digoksin treba posvetiti pažnju rutinskom određivanju koncentracije digoksina u serumu.

##### *Depresori središnjeg živčanog sustava:*

Istodobna primjena topiramata i alkohola, te drugih depresora središnjeg živčanog sustava nije ispitivana u kliničkim istraživanjima. Ne preporučuje se istodobna primjena topiramata s alkoholom ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava.

##### *Kantarion – gospina trava (Hypericum perforatum):*

<p style="text-align: center;">H A L M E D 27 - 01<sub>9</sub> 2011 O D O B R E N O</p>
---

Prilikom istodobne primjene topiramata i gospine trave postoji rizik od smanjenja koncentracije topiramata u plazmi što može dovesti do smanjene učinkovitosti topiramata. Nema kliničkih istraživanja koja su razmatrale ovu potencijalnu interakciju.

#### *Oralni kontraceptivi:*

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija na zdravim ženama, pri istodobno davanim kombiniranim oralnim kontraceptivom, koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), topiramat koji je davan bez prisustva drugih lijekova u dozama od 50 do 200 mg dnevno, nije bio povezan sa statistički značajnom promjenom raspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva.

U drugom ispitivanju kada je topiramat primijenjen kao dodatna terapija (u dozama 200, 400 i 800 mg/dan) kod bolesnika liječenih valproičnom kiselinom, raspoloživost EE značajno je smanjena (18%, 21% i 30%, ovisno o dozi topiramata), dok je raspoloživost noretindrona ostala nepromijenjena. U oba ispitivanja, topiramat (50-200 mg/dan u zdravih dobrovoljaca i 200-800 mg/dan bolesnika s epilepsijom) nije imao značajni učinak na raspoloživost NET-a. Unatoč o dozi ovisnog smanjenja raspoloživosti EE-a pri dozama 200 do 800 mg/dan (kod bolesnica s epilepsijom), pokazalo se da nema značajne o dozi ovisne promjene u EE raspoloživosti pri dozama između 50 i 200 mg/dan (u zdravih dobrovoljaca). Klinički značaj primijećenih promjena nije poznat.

Mogućnost smanjene djelotvornosti kontraceptiva, te povećana mogućnost probojnog krvarenja trebalo bi se uzeti u obzir kod bolesnica koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i topiramat.

Bolesnicama koje uzimaju oralni kontraceptiv koji sadrži estrogen trebalo bi savjetovati da prijave bilo kakvu promjenu od uobičajenog režima krvarenja. Djelotvornost kontraceptiva može biti smanjena i bez prisustva probojnog krvarenja.

#### *Litij:*

Tijekom istodobne primjene topiramata od 200 mg/dan u zdravih dobrovoljaca zapaženo je smanjenje (18% AUC) sistemske izloženosti litiju. Kod bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenje topiramatom 200 mg/dan nije utjecalo na farmakokinetiku litija; zapažen je međutim porast sistemske izloženosti (26% AUC) nakon doza topiramata do 600 mg/ dan. Razine litija moraju se pratiti pri istodobnoj primjeni topiramata.

#### *Risperidon:*



Ispitivanja interakcija lijekova nakon pojedinačne doze provedena kod zdravih dobrovoljaca i ispitivanja interakcija nakon ponovljenih doza kod bolesnika s bipolarnim poremećajem dale su slične rezultate. Kada se risperidon primjenjivao s topiramatom u dozama koje su se povećavale od 100, 250 i 400 mg/dan, primijećeno je smanjenje izloženosti risperidonu (primijenjenog u dozama od 1 do 6 mg/dan) za 16% pri dozi topiramata od 250 mg/dan i 33% pri dozi topiramata od 400 mg/dan. No razlike u izloženosti aktivnoj komponenti kada se risperidon primjenjivao sam ili u kombinaciji s topiramatom nisu bile statistički značajne. Opažene su minimalne promjene farmakokinetike aktivnih komponenti (risperidon i 9-hidroksirisperidon), a nije bilo promjena u farmakokinetici 9-hidroksirisperidona samog. Nije bilo značajnih razlika u izloženosti aktivnoj tvari i aktivnim metabolitima risperidona, kao ni topiramata. Kada se topiramat dodao postojećoj terapiji risperidonom (1-6 mg/dan), štetni događaji su bili češći nego prije njegovog uvođenja (90% češće pri dozi topiramata od 250 mg i 54% češće pri dozi od 400 mg) Najčešće zabilježeni štetni događaji kada je topiramat dodan risperidonu bili su: somnolencija (27% i 12%), parestezije (22% i 0%) i mučnina (18% i 9%), ovisno o dozi.

#### *Hidroklorotiazid (HCTZ):*

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima pri čemu su ocjenjivane plazmatske koncentracije hidroklorotiazida (25 mg/24 h) i topiramata (96 mg/12 h) koji su primijenjivani zasebno ili istovremeno. Rezultati ispitivanja ukazuju da se  $C_{max}$  povećava za 27%, a AUC za 29% kada se topiramatu dodaje hidroklorotiazid. Kliničko značenje navedene interakcije nije poznato.

Dodavanje hidroklorotiazida topiramatu može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Istodobna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklorotiazida. Laboratorijski nalazi pokazali su smanjenje koncentracije kalija u serumu nakon primjene topiramata ili hidroklorotiazida. Smanjenje je bilo izraženije nakon istodobne primjene hidroklorotiazida i topiramata.

#### *Metformin:*

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima, ocjenjivane su ravnotežne plazmatske koncentracije metformina i topiramata, kada je metformin davan sam, odnosno u kombinaciji s topiramatom. Rezultati su pokazali da se srednji  $C_{max}$  i srednji  $AUC_{0-12h}$  metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji  $CL/F$  pada za 20% kada se metformin daje zajedno s topiramatom. Topiramat nije utjecao na  $t_{max}$  metformina. Klinički značaj učinka topiramata na farmakokinetiku metformina je nejasan. Čini se da je plazmatski

PLAZM E D  
27 - 01 2011  
O D O B R E N O

klirens topiramata smanjen kada se uzima s metforminom. Kolika je promjena klirensa nije poznato. Klinički značaj učinka metformina na farmakokinetiku topiramata je nejasan. Poseban oprez i praćenje dijabetesa je potrebno kad se topiramat uvodi ili ukida kod terapije s metforminom.

#### *Glibenklamid*

U ispitivanjima interakcije lijekova provedenim na bolesnicima s dijabetesom tipa 2 ocjenjivala se farmakokinetika stabilnog stanja glibenklamida (5 mg/dan) davanog samog ili istodobno s topiramatom (150 mg dan).  $AUC_{24}$  glibenklamida smanjila se za 25% tijekom primjene topiramata. Sistemska izloženost aktivnim metabolitima, 4-trans-hidroksi-glibenklamidu (M1) i 3-cis-hidroksi-glibenklamidu (M2) također je smanjena, za 13% odnosno 15%. Istodobna primjena glibenklamida nije utjecala na farmakokinetiku stabilnog stanja topiramata. Kada se topiramat dodaje terapiji glibenklamidom ili se glibenklamid dodaje terapiji topiramatom, valja pazljivo pratiti i rutinski kontrolirati stanje šećerne bolesti bolesnika.

#### *Pioglitazon:*

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije lijekova na zdravim dobrovoljcima određivana je farmakokinetika topiramata i pioglitazona u stanju dinamičke ravnoteže kada je pioglitazon primjenjivan sam ili u kombinaciji s topiramatom. Zabilježeno je smanjenje AUC pioglitazona za 15% bez promjene vrijednosti vršnih koncentracija. Zabilježene promjene nisu statistički značajne. Topiramat je uzrokovao smanjenje  $C_{max}$  i AUC aktivnog hidroksi-metabolita pioglitazona za 13% i 16%, te smanjenje  $C_{max}$  i AUC aktivnog keto-metabolita za 60%. Klinički značaj ovih promjena nije poznat. Kada se topiramat dodaje pioglitazonu ili se pioglitazon dodaje topiramatu treba pažljivo pratiti je li dijabetes adekvatno kontroliran.

#### *Drugi oblici interakcija*

##### *Tvari koje predisponiraju nastanak nefrolitijaze*

Ukoliko se uzima istodobno s drugim lijekovima koji predisponiraju nastanak nefrolitijaze, topiramat može povećati rizik od nefrolitijaze. Za vrijeme upotrebe topiramata ovakve lijekove treba izbjegavati, jer mogu stvoriti uvjete koji povećavaju rizik stvaranja bubrežnih kamenaca.

##### *Valproična kiselina*

Istodobna primjena topiramata i valproične kiseline povezana je s hiperamonemijom sa ili bez encefalopatije u bolesnika koji su dobro tolerirali monoterapiju ili topiramatom ili valproičnom kiselinom. U većini slučajeva, simptomi i znakovi prestali su s prekidom uzimanja bilo kojeg od



lijekova. Ova nuspojava nije rezultat farmakokinetičke interakcije. Povezanost hiperamonemije s monoterapijom topiramatom ili istodobnim uzimanjem drugih antiepileptika nije utvrđena.

#### *Dodatna ispitivanja farmakokinetičkih interakcija*

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se ocijenile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji ( $C_{max}$ ) i opsegu apsorpcije (AUC) kao posljedice interakcije prikazane su u tablici. Drugi stupac (Koncentracija istovremeno primijenjenog lijeka) opisuje što se događa s koncentracijom lijeka navedenog u prvom stupcu kada mu se doda topiramat. Treći stupac (Koncentracija topiramata) opisuje kako istovremena primjena lijeka navedenog u prvom stupcu utječe na koncentraciju topiramata.

<b>Istodobno primijenjen lijek</b>	<b>Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka *</b>	<b>Koncentracija topiramata</b>
amitriptilin	↔ 20% povećanje $c_{max}$ i AUC metabolita nortriptilina	nije ispitano
dihidroergotamin (oralni i subkutani)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% povećanje AUC reduciranog metabolita	nije ispitano
propranolol	↔ 17% povećanje $c_{max}$ za 4-OH propranolol (TPM 50 mg svakih 12 sati)	9% i 16% povećanje $c_{max}$ 9% i 17% povećanje AUC (40 mg i 80 mg propranolola avakih 12 sati)
sumatriptan (oralni i subkutani)	↔	nije ispitano
pizotifen	↔	↔
diltiazem	25% smanjenje AUC diltiazema 18% smanjenje AUC desacetil diltiazema ↔ za N-demetil diltiazem	20% povećanje AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12 sati)#	↔

\* promjene vrijednosti  $c_{max}$  ili AUC kod monoterapije

↔ nema utjecaja na  $c_{max}$  i AUC ( $\leq 15\%$  promjene)

# AUC flunarizina povećao se 14% kod osoba koje su uzimale sam flunarazin. Povećanje izloženosti može biti posljedica nakupljanja tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

Topiramat se pokazao teratovenim za miševе, štakore i kuniće. U štakora topiramat prolazi placentarnu barijeru.

Nema adekvatnih i dobro kontroliranih istraživanja o primjeni topiramata u trudnica.

<b>H A L M E D</b> 27 - 01 <sub>13</sub> 2011 <b>ODOBRENO</b>
---

Podaci dobiveni iz registra trudnoća pokazali su da može postojati veza između korištenja topiramata tijekom trudnoće i kongenitalnih malformacija (npr. kraniofacijalni defekti poput rascjepa usne/nepca, hipospadija i anomalije rasličitih tjelesnih sustava). Ove su se pojave javile kada je topiramat davan i kao monoterapija i kao dio kombinirane terapije. Ove podatke potrebno je interpretirati s oprezom, s obzirom da je potrebno više podataka kako bi se utvrdio porast rizika od nastanka malformacija.

Dodatno, podaci iz ovih registara kao i drugih istraživanja pokazali su da, u usporedbi s monoterapijom, kombinirana terapija antiepilepticima može dodatno povećati rizik teratogenog učinka.

Ženama generativne dobi preporuča se korištenje primjerene kontracepcije.

*Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramat izlučuje u mlijeko. Ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja o izlučivanju topiramata u mlijeko kod žena, no ograničena opažanja ukazuju na znatno izlučivanje topiramata u ženinom mlijeku. S obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju u ženinom mlijeku, potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili ukinuti lijek, uzimajući u obzir važnost uzimanja lijeka za majku (vidi poglavlje 4.4).*

#### Epilepsija

Tijekom trudnoće, topiramat se može prepisati tek nakon što se ženu u potpunosti informira o svim rizicima nekontrolirane epilepsije u trudnoći te o potencijalnim rizicima djelovanja lijeka na plod.

#### Migrena

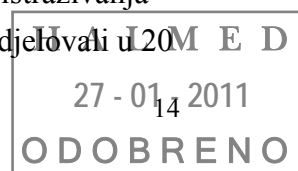
Topiramat je za ovu indikaciju kontraindiciran u trudnoći i kod žena u generativnoj dobi koje ne koriste adekvatne mjere zaštite od trudnoće (vidi poglavlje 4.3 i 4.5 Interakcije s oralnim kontraceptivima).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima**

Topiramat djeluje na središnji živčani sustav i može uzrokovati pospanost, omaglicu i druge slične simptome. Također može uzrokovati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne kod bolesnika koji upravljaju vozilima ili strojevima, naročito prije nego se stekne iskustvo s uporabom ovog lijeka kod pojedinog bolesnika. Nisu provedena istraživanja o djelovanju topiramata na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Sigurnost primjene topiramata procijenjivana je na temelju podataka svih kliničkih istraživanja koja su obuhvatila 4111 bolesnika (3182 na topiramat i 929 na placebo) koji su sudjelovali u



dvostruko-slijepih istraživanja te 2847 bolesnika koji su sudjelovali u 34 otvorenih ispitivanja gdje se topiramata davao kao dodatna terapija primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, parcijalnih napadaja, napadaja vezanih uz Lennox-Gastautov sindrom i kao monoterapija za novodijagnosticiranu epilepsiju ili profilaksu migrene. Većina je nuspojava bila je blaga do umjerena prema ozbiljnosti. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označeno s “\*”) prikazane su u tablici.

Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često (>10%), često ( $\geq 1\%$  i <10%), manje često ( $\geq 0.1\%$  i <1%), rijetko ( $\geq 0.01\%$  i <0.1%) i nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Najučestalije nuspojave (one s incidencijom većom od 5% i većom od uočenih u placebo-skupini u barem jednoj indikaciji u dvostruko-slijepim kontroliranim ispitivanjima primjene topiramata) bile su: anoreksija, smanjen apetit, bradifrenija, depresija, poremećaji verbalne komunikacije, nesanic, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglica, disartrija, disgeuzija, hiposteziya, letargija, poremećaj pamćenja, nistagmus, parestezije, somnolencija, tremor, diplopija, zamagljen vid, proljev, mučnina, umor, razdražljivost i gubitak na tjelesnoj težini.

### Djeca

Nuspojave koje su prijavljene dvostruko češće u djece nego u odraslih u dvostruko-slijepim kliničkim istraživanjima uključuju: smanjen apetit, povećan apetit, hiperkloremičnu acidozu, hipokalemiju, abnormalno ponašanje, agresiju, apatiju, inicijalnu insomniju, suicidalne misli, poremećaj pažnje, letargiju, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, lošu kvalitetu sna, pojačano suzenje, sinusnu bradikardiju, nenormalno osjećanje i poremećaj načina hodanja.

Nuspojave prijavljene kod djece, ali ne i kod odraslih, u dvostruko slijepim kontroliranim istraživanjima uključuju: eozinofiliju, psihomotornu hiperaktivnost, vrtoglavicu, povraćanje, hipertermiju, pireksiju i poremećaj učenja.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nije poznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija	Leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija	Neutropenija*	
Poremećaji živčanog	Parestezija, pospanost,	Poremećaj pažnje,	Snižena razina svjesnosti, grand mal	Apraksija, poremećaj	

H A L M E D  
27 - 01<sub>15</sub> 2011  
O D O B R E N O

sustava	omaglica	poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, mentalan oštećenja, oštećenje psihomotornih vještina, konvulzije, poremećaj koordinacije, tremor, letargija, hipoestezija, nistagmus, disgeuzija, poremećaj ravnoteže, disartriya, intencijski tremor, sedacija	napadaji, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadi, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkopa, poremećaj osjeta, slinjenje, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokineza, diskineza, posturalna omaglica, loša kvaliteta sna, osjećaj pečenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, disestezija, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkopa, distonija, formikacija	cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, neodgovaranje na podražaje	
Poremećaji oka		Zamućen vid, diplopija, poremećaj vida	Smanjena vidna oština, skotomi, miopija*, abnormalan osjet u oku*, suhoća oka, fotofobija, blefarospazam, pojačano suženje oka, fotopsija, midrijaza, prezbiopija	Jednostrana sljepoća, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije, promjenjena percepcija vidne dubine, scintilirajući	Glaukom zatvorenog kuta*, makulopatija, poremećaj pokretanja oka

H A L M E D

27 - 01<sub>16</sub> 2011

ODOBRENO



				skotomi, edem vjeda*, noćno sljepilo, ambliopija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredorprsja		Dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja	Dispneja u naporu, hipersekreција paranazalnih sinusa, disfonija		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, proljeв	Povraćanje, konstipacija, bol u gornjem abdomenu, dispepsija, abdominalna bol, suha usta, nelagoda u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagoda u trbuhu	Pankreatitis, flatulencija. Gastroezofagealni refluks, bol u donjem abdomenu, oralna hipoestezija, gingivalno krvarenje, abdominalna distenzija, nelagoda u epigastriju, abdominalna osjetljivost, hipersekreција slinе, bol u istima, zadah, glosodinija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Nefrolitijaza, polakizurija, dizurija	Mokraćni kamenci, urinarna inkontinencija, hematurija, urgentna mikcija, renalne kolike, bubrežna bol	Kamenci u mokraćovodu, renalna tubularna acidoza*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija, osip, pruritus	Anhidroza, facijalna hipoestezija, urtikarija, eritem, generalizirani pruritus, makularni osip, diskoloracija kože, alergijski	Stevens- Johnsonov sindrom*, eritema multiforme*, nenormalni miris kože,	Toksična epidermalna nekroliza*

H A L M E D

27 - 01<sub>17</sub> 2011

ODOBRENO

			dermatitis, oticanje lica	periorbitalni edem*, lokalizirana urtikarija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija, smanjen apetit	Metabolička acidoza, hipokalemija, pojačan apetit, polidipsija	Hiperkloremična acidoza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija, mišićni spazmi, mialgija, trzanje mišića, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsima	Oticanje zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića	Nelagoda u udovima*	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost			Alergijski edem*, edem konjunktive*
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine	Povećanje tjelesne težine*	Kristaluriya, patološki test tandemskog hoda, smanjen broj leukocita	Smanjeni bikarbonati u krvi	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Eretilna disfunkcija, seksualna disfunkcija		
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Bradifrenija, nesanica, poremećaji verbalne komunikacije, anksioznost, stanje konfuzije, dezorijentiranost	Suicidalne misli, pokušaj suicida, halucinacije, psihotični poremećaj, slušne i vizualne halucinacije, apatija, nedostatak spontanog govora, poremećaj	Manija, anorgazmija, panični poremećaj, poremećaj seksualnog uzbuđenja, osjećaj očaja*,	

H A L M E D

27 - 01<sub>18</sub> 2011

ODOBRENO

		, agresija, promijenjeno raspoloženje, agitiranost, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, abnormalno ponašanje	spavanja, afektivna labilnost, smanjen libido, nemir, plačljivost, mucanje, euforično raspoloženje, paranoja, perseveracija, napadaji panike, suženje, poremećaj čitanja, inicijalna inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, abnormalno razmišljanje, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, dekoncentriranost, prerano jutarnje buđenje, panične reakcije, povišeno raspoloženje	abnormalni orgazam, hipomanija, smanjen osjećaj orgazma	
Srčani poremećaji			Bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije		
Poremećaji uha i labirinta		Vrtoglavica, tinitus, bol u uhu	Gluhoća, jednostrana gluhoća, neurosenzorna gluhoća, nelagoda u uhu, oštećenje sluha		
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis *				
Krvožilni poremećaji			Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo,	Raynaudov fenomen	

H A L M E D

27 - 01<sub>19</sub> 2011

ODOBRENO

			valovi vrućine		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Pireksija, astenija, iritabilnost, poremećaj hoda, nenormalno osjećanje, malaksalost	Hipertermija, žedanje, bolest koja nalikuje gripi*, tromost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanstva, osjećaj razdražljivosti	Edem lica, kalcinoza	
Socijalne okolnosti			Poteškoće u učenju		

\* Nuspojave iz spontanijh prijavi nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

## 4.9 Predoziranje

### *Znakovi i simptomi*

Prijavljena su predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi uključivali su sljedeće: konvulzije, pospanost, govorne smetnje, zamućenje vida, diplopiju, oslabljenu mentalnu aktivnost, letargiju, abnormalnu koordinaciju, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. Kliničke posljedice u većini slučajeva nisu bile teške, no nakon predoziranja s nekoliko lijekova među kojima je bio i topiramat prijavljeni su smrtni slučajevi.

Predoziranje topiramatom može dovesti do teške metaboličke acidoze (vidi poglavlje 4.4).

### *Liječenje*

Kod akutnog predoziranja topiramatom, ako je progutan nedavno, želudac se mora odmah isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja. Pokazalo se da aktivni ugljen adsorbira topiramat in vitro. Treba primijeniti opće suportivne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran. Hemodijaliza je učinkovita metoda uklanjanja topiramata iz tijela.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

#### *Farmakoterapijska skupina:*

N03AX11 – Pripravci koji djeluju na živčani sustav; Antiepileptici; Antiepileptici; Ostali antiepileptici.

Topiramata je sulfamatom supstituirani monosaharid. Točan mehanizam kojim topiramata djeluje protiv napadaja i u profilaksi migrene nije poznat. Elektrofiziološkim i biokemijskim ispitivanja na kultiviranim neuronima otkrivena su tri svojstva koja mogu doprinosti antiepileptičkoj djelotvornosti topiramata.

Topiramata je blokirao akcijske potencijale opetovano stvarane ustrajnom depolarizacijom neurona, što upućuje na blokadu natrijevih kanala. Topiramata je povećao frekvenciju kojom je  $\gamma$ -aminobutirat (GABA) aktivirao GABA A receptore, te je povećao sposobnost GABA-e da inducira ulazak kloridnih iona u neurone, što upućuje na to da topiramata pojačava aktivnost tog inhibicijskog neurotransmitera.

Flumazenil, koji je antagonist benzodiazepina, nije blokirao taj učinak, niti je topiramata produžio vrijeme otvaranja kanala, po čemu se topiramata razlikuje od barbiturata, koji moduliraju GABA receptore.

Budući da se antiepileptički profil topiramata značajno razlikuje od antiepileptičkog profila benzodiazepina, topiramata možda modulira podvrstu GABA A receptora koji su neosjetljivi na benzodiazepine. Topiramata je antagonizirao sposobnost kainata da aktivira receptore za kainat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podvrstu ekscitacijske aminokiseline (glutamat), no nije iskazao vidljiv učinak na aktivnost N-metil-D-aspartata (NMDA) na podvrsti receptora za NMDA. Ti su učinci topiramata bili ovisni o koncentraciji u rasponu od 1  $\mu$ M do 200  $\mu$ M, pri čemu je minimalna aktivnost zamijećena pri koncentracijama od 1  $\mu$ M do 10  $\mu$ M.

Uz to, topiramata inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Taj je farmakološki učinak mnogo slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze i ne misli se da je to jedna od glavnih komponenata antiepileptičkog djelovanja topiramata.

Topiramata je u ispitivanjima u životinja iskazao antikonvulzivnu aktivnost u štakora i miševa, koja je dokazana testom maksimalnih napadaja izazvanih elektrošokom (*maximal electroshock seizure, MES*), te se pokazao djelotvornim u epileptičkim modelima glodavaca, uključujući toničke napadaje i one nalik na apsans u spontano epileptičnih štakora (*spontaneous epileptic rat, SER*), kao i toničke i kloničke napadaje u štakora izazvane podraživanjem amigdale ili globalnom ishemijom. Topiramata je samo slabo djelotvoran u blokiranju kloničkih napadaja izazvanih antagonistom GABA A receptora pentilentetrazolom.

Ispitivanja u miševa koji su istodobno primali topiramata i karbamazepin ili fenobarbital pokazala su sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok je topiramata u kombinaciji s fenitoinom pokazao aditivnu antikonvulzivnu aktivnosti. U dobro nadziranim ispitivanjima dodavanja drugog lijeka

nije uočena korelacija između najmanjih koncentracija topiramata u plazmi i njegove kliničke aktivnosti. Nema podataka koji bi upućivali na toleranciju u čovjeka.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil topiramata, u usporedbi s drugim antiepilepticima ima dugo vrijeme poluživota u plazmi, linearnu farmakokinetiku, pretežno se uklanja putem bubrega, ne veže se značajnije na proteine plazme i nema klinički mjerodavnih djelatnih metabolita.

Topiramata nije jak induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može se uzimati bez obzira na jelo, a rutinsko praćenje njegovih koncentracija u plazmi nije potrebno. U kliničkim ispitivanjima nije bilo konzistentne povezanosti koncentracija u plazmi s djelotvornošću ni s učestalošću nuspojava.

### *Apsorpcija*

Topiramata se apsorbira brzo i dobro. Nakon peroralne primjene 100 mg topiramata zdravim ispitanicima, srednja vršna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) od 1,5  $\mu\text{g/ml}$  postignuta je unutar 2 do 3 sata ( $T_{max}$ ).

Radioaktivnost izmjerena u urinu pokazala je da se nakon peroralne primjene 100 mg  $^{14}\text{C}$ -topiramata u prosjeku apsorbiralo 81 %. Hrana nije klinički značajno utjecala na bioraspodjelivost topiramata.

### *Distribucija*

Na proteine plazme veže se, općenito, 13 do 17 % topiramata. Nađeno je vezno mjesto za topiramata malog kapaciteta na/ u eritrocitima, koje se može zasiti pri koncentraciji u plazmi od 4  $\mu\text{g/ml}$ . Volumen distribucije kolebao je i bio je u obrnutom odnosu s dozom. Srednji prividni volumen distribucije iznosio je 0,80 do 0,55 l/kg nakon jednokratnih doza u rasponu od 100 do 1200 mg. Uočen je utjecaj spola na volumen distribucije te vrijednosti u žena iznose oko 50 % onih u muškaraca. To se pripisuje većem postotku tjelesne masti u žena i nema kliničkih posljedica.

### *Metabolizam*

Topiramata se u zdravih dobrovoljaca nije opsežno metabolizirao (~20 %). U bolesnika koji istodobno primaju drugi antiepileptik za koji se zna da inducira enzime koji metaboliziraju lijekove, metabolizira se do 50 %. Iz plazme, urina i fecesa čovjeka izdvojeno je i karakterizirano šest metabolita, koji nastaju hidrosilacijom, hidrolizom i glukuronidacijom.

Svaki od metabolita činio je manje od 3 % od ukupne radioaktivnosti izlučene nakon primjene  $^{14}\text{C}$ -topiramata. Testirana su dva metabolita koja su zadržala većinu strukturnih obilježja topiramata, te se pokazalo da je njihova antikonvulzivna aktivnost slaba ili nikakva.

### *Eliminacija*

U ljudi se nepromijenjeni topiramat i njegovi metaboliti uglavnom eliminiraju putem bubrega (najmanje 81 % doze). Oko 66 % doze  $^{14}\text{C}$ -topiramata izlučilo se u nepromijenjenu obliku u urin unutar četiri dana. Pri primjeni topiramata dvaput na dan u dozi od 50 mg ili 100 mg, srednji bubrežni klirens iznosio je, redom, oko 18 ml/min i 17 ml/min. Ima dokaza o reapsorpciji topiramata u bubrežnim kanalicima. Tome u prilog govore i rezultati ispitivanja u štakora, kojima se topiramat davao istodobno s probenecidom, pri čemu je zamijećen značajan porast bubrežnog klirensa topiramata. Ukupni plazmatski klirens u čovjeka pri peroralnoj primjeni iznosi oko 20 do 30 ml/min.

Varijabilnost koncentracija topiramata u plazmi između različitih ljudi je mala i stoga mu je farmakokinetika predvidiva. Farmakokinetika topiramata linearna je, plazmatski klirens je konstantan, a područje pod koncentracijskom krivuljom u plazmi u zdravih se ispitanika povećavalo na način ovisan o dozi, u rasponu jednokratnih peroralnih doza od 100 do 400 mg. U bolesnika s urednom funkcijom bubrega može proći 4 do 8 dana prije nego što se postignu ravnotežne koncentracije u plazmi. Srednja  $C_{\max}$  nakon višekratnog uzimanja 100 mg po shemi dvaput na dan u zdravih je ispitanika iznosila 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . Nakon višekratne primjene doza od 50 mg i 100 mg topiramata po shemi dvaput na dan, srednje vrijeme polueliminacije iz plazme iznosilo je oko 21 sat.

Pri višekratnoj primjeni doza od 100 do 400 mg topiramata po shemi dvaput na dan istodobno s fenitoinom ili karbamazepinom, koncentracije topiramata u plazmi povećavale su se razmjerno dozi.

U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq 60$  ml/min) smanjuju se plazmatski i bubrežni klirens topiramata, a plazmatski je klirens smanjen i u bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju. Slijedom toga, u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega mogu se, pri određenoj dozi, očekivati više plazmatske koncentracije topiramata u ravnotežnom stanju u usporedbi s bolesnicima čija je funkcija bubrega uredna. Topiramat se iz plazme djelotvorno odstranjuje hemodijalizom.

Plazmatski klirens topiramata smanjen je u bolesnika s umjereno do jako oslabljenom funkcijom jetre.



U starijih bolesnika bez bolesti bubrega u podlozi, plazmatski klirens topiramata nije promijenjen.

#### *Pedijatrijska populacija (farmakokinetika, do dobi od 12 godina)*

Farmakokinetika topiramata u djece je linearna, kao i u odraslih koji topiramata uzimaju kao dopunski lijek; klirens ne ovisi o dozi, a ravnotežne koncentracije u plazmi povećavaju se razmjerno dozi. U djece je, međutim, klirens veći, a vrijeme polueliminacije kraće. Slijedom toga, plazmatske koncentracije u plazmi pri jednakoj dozi izraženoj u mg/kg tjelesne težine, mogu u djece biti manje u usporedbi s odraslim osobama. Kao i u odraslih, antiepileptici koji induciraju jetrene enzime smanjuju ravnotežne koncentracije u plazmi.

## **5.2 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima plodnosti, unatoč maternalnoj i paternalnoj toksičnosti već pri dozi od 8 mg/kg/dan, nisu uočeni učinci na plodnost štakora ni štakorica pri dozama do 100 mg/kg/dan.

Topiramata je u nekliničkim ispitivanjima iskazao teratogene učinke u ispitivanim vrstama (miševi, štakori, kunići). U miševa se smanjila težina fetusa i usporilo okoštavanje kostura pri dozi od 500 mg/kg/dan, pri kojoj je bila izražena i maternalna toksičnost. Ukupni broj fetalnih malformacija povećao se u svim ispitivanim skupinama (koje su primale 20, 100 ili 500 mg/kg/dan).

U štakora se o dozi ovisna maternalna i embrio-fetalna toksičnost (smanjena težina fetusa i/ili sporije okoštavanje kostura) očitovala pri dozama od 20 mg/kg/dan naviše, a teratogenost (defekti udova i prstiju) pri dozama od 400 mg/kg/dan naviše. U kunića se o dozi ovisna maternalna toksičnost javljala pri dozama od 10 mg/kg/dan naviše, embrio-fetalna toksičnost (povećana smrtnost) pri dozama od 35 mg/kg/dan naviše, a teratogenost (malformacije rebra i kralješaka) pri dozi od 120 mg/kg/dan.

Teratogeni učinci zamijećeni u štakora i kunića bili su slični onima pri primjeni inhibitora karboanhidraze, koji u ljudi nisu bili povezani s malformacijama. Bilo je i naznaka o djelovanju na rast, koje su se očitovale manjom težinom mladunčadi pri okotu i tijekom laktacije, ako su ženke primale 20 ili 100 mg/kg/dan tijekom gestacije i laktacije. U štakorica topiramata prolazi kroz placentnu zapreku.

Pri svakodnevnoj peroralnoj primjeni topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan, u mladunčadi štakora čija je razvojna dob odgovarala dojenačkoj, dječjoj i mladenačkoj dobi, javila se toksičnost slična onoj u odraslih životinja (smanjeni unos hrane, smanjena tjelesna težina, centrobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo mjerodavnih učinaka na rast dugih kostiju





(tibija) ni na mineralnu gustoću kostiju (femur), na razvoj prije odbića ni na reproduktivni razvoj, na neurološki razvoj (uključujući procjenu pamćenja i učenja), na sazrijevanje, na plodnost, ni na pokazatelje dobivene hysterotomijom.

U setu testova mutageničnosti *in vitro* i *in vivo* topiramamat nije iskazao genotoksični potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Laktoza hidrat,  
Škrob prethodno geliran,  
Škrob djelomično prethodno geliran,  
Celuloza, mikrokristalična,  
Natrijev škroboglikolat,  
Magnezijev stearat,  
Hipromeloza,  
Polisorbat 80, talk.

#### *Boje*

Epiramat tablete 25 mg: Titanijev dioksid (E171)  
Epiramat tablete 50 mg: Titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172)  
Epiramat tablete 100 mg: Titanijev dioksid (E171), željezov oksid, žuti (E172)  
Epiramat tablete 200 mg: Titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati pri temperaturi do 25 °C

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

60 (6x 10) tableta u (OPA/Al/PVC //Al) blisteru, u kutiji.

H A L M E D
27 - 01 <sub>25</sub> 2011
ODOBRENO

**6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Ne postoje posebne upute o uporabi/rukovanju.

**7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**



PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz Baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

**8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**Epiramat<sup>®</sup> 25 mg tablete:** UP/I-530-09/10-02/82

**Epiramat<sup>®</sup> 50 mg tablete:** UP/I-530-09/10-02/83

**Epiramat<sup>®</sup> 100 mg tablete:** UP/I-530-09/10-02/84

**Epiramat<sup>®</sup> 200 mg tablete:** UP/I-530-09/10-02/85

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

15. rujna 2005./ 27. siječanj 2011.

**10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Siječanj, 2011.