

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete  
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete  
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25, 50 ili 100 mg topiramata.  
Za cjelovit popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tiramat 25 je bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

Tiramat 50 je žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

Tiramat 100 je narančasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarnih generaliziranih napada, i s primarnim generaliziranim toničko-kloničkim napadima.

Dodatno liječenje u djece u dobi od 2 godine i starije, adolescenata i odraslih s parcijalnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije ili s primarnim toničko-kloničkim napadima te za liječenje napada povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom.

Topiramat je indiciran u odraslih za profilaksu migrenske glavobolje nakon pažljive procjene drugih mogućnosti liječenja. Topiramat nije namijenjen za akutno liječenje.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Općenito

Preporučuje se liječenje započeti malom dozom i zatim je titrirati do djelotvorne doze. Doza i brzina titracije ovise o kliničkom odgovoru na terapiju.

Tablete se ne smiju lomiti. TIRAMAT tablete mogu se uzimati neovisno o obroku.

Za optimizaciju liječenja topiramatom nije potrebno pratiti koncentraciju lijeka u plazmi. Rijetko, ako se topiramat uvodi kao dodatna terapija fenitoinu, potrebno je prilagoditi dozu fenitoina kako bi se postigao optimalan klinički ishod. Uvođenje ili prekid liječenja fenitoinom ili karbamazepinom kod bolesnika koji uzimaju topiramat može zahtijevati prilagodbu doze topiramata.

U bolesnika sa ili bez anamnestičkog podatka o epileptičkom napadu ili o epilepsiji, antiepileptici se, uključujući i topiramat, moraju postupno ukidati kako bi se smanjila mogućnost

pojave napada ili povećane učestalosti napada. U kliničkim ispitivanjima, dnevna se doza smanjivala u tjednim razmacima za 50-100 mg u odraslih s epilepsijom te za 25-50 mg u odraslih koji su uzimali topiramata za prevenciju migrene u dozama do 100 mg/dan. U kliničkim ispitivanjima u djece liječenje se topiramatom postupno prekidalo tijekom razdoblja od 2-8 tjedana.

### **Monoterapija epilepsije**

#### Općenito

Kad se prekida istodobno liječenje drugim antiepilepticima, s ciljem nastavka liječenja topiramatom u monoterapiji, potrebno je razmotriti učinke ovoga postupka na kontrolu napada. Osim u slučajevima kada je neophodan nagli prekid istodobnog liječenja drugim antiepilepticima iz sigurnosnih razloga, prekid liječenja drugim antiepilepticima mora biti postupan, uz smanjenje jedne trećine doze svaka 2 tjedna.

Kad se prekida liječenje lijekovima koji induciraju enzime jetre, povećat će se razina topiramata u plazmi. Ako je to klinički indicirano, bit će potrebno smanjiti dozu topiramata.

#### Odrasli

Doza i titracija lijeka ovise o kliničkom odgovoru na terapiju. Liječenje treba započeti s 25 mg uvečer tijekom tjedan dana. Nakon toga, dnevnu dozu treba povećavati za 25-50 mg u razmacima od tjedan ili dva i uzimati je u dvije podijeljene doze. Ako bolesnik ne podnosi dobro preporučeni način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze produljen.

Preporučena početna ciljna doza topiramata u monoterapiji u odraslih je 100 do 200 mg/dan, u dvije podijeljene doze. Najveća preporučena dnevna doza je 500 mg/dan, u dvije podijeljene doze. Neki bolesnici s refraktornim oblikom epilepsije podnosili su monoterapiju topiramatom i u dozama do 1000 mg/dan. Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe s urednom funkcijom bubrega.

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

Doza i brzina titracije lijeka u djece ovise o kliničkom odgovoru na terapiju. Liječenje djece starije od 6 godina treba započeti s 0,5 do 1 mg/kg uvečer tijekom prvog tjedna. Dozu treba povećavati u razmacima od tjedan ili dva za 0,5 do 1 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Ako dijete ne podnosi dobro navedeni način titracije, povećanja doze mogu biti manja ili razmak između dva povećanja doze produljen.

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

**Dodatno liječenje epilepsije (parcijalni napadi sa sekundarnom generalizacijom ili bez nje, primarni generalizirani toničko-klonički napadi ili napadi povezani s Lennox-Gastautovim sindromom)**

#### Odrasli

Liječenje treba započeti s 25-50 mg uvečer tijekom tjedan dana. Postoje podaci o primjeni manjih početnih doza, iako to nije detaljno proučeno. U nastavku, doza se može povećavati u vremenskim razmacima od tjedan ili dva po 25-50 mg, a ukupna se doza primjenjuje u dvije

podijeljene doze. Dobar terapijski učinak u nekih se bolesnika može postići jednokratnim doziranjem.

U kliničkim ispitivanjima dodatnog liječenja, 200 mg je bila najmanja učinkovita doza topiramata. Uobičajena dnevna doza je 200-400 mg, podijeljeno u dvije doze.

Ove preporuke za doziranje odnose se na sve odrasle osobe, uključujući i starije osobe s urednom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 ili više godina)

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata kao dodatnog antiepileptika je približno 5-9 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze. Titraciju treba započeti s 25 mg (ili manje, na temelju raspona od 1 do 3 mg/kg/dan) uvečer tijekom prvog tjedna. Kako bi se postigao optimalni klinički učinak, dozu treba povećavati u razmacima od tjedan ili dva, za 1 do 3 mg/kg/dan, podijeljeno u dvije doze.

Ispitivane su i dnevne doze do 30 mg/kg i djeca su ih općenito dobro podnosila.

### **Migrena**

#### Odrasli

Preporučena ukupna dnevna doza topiramata za prevenciju migrene je 100 mg, podijeljeno u dvije doze. Dozu treba postupno titrirati počevši s 25 mg uvečer tijekom prvog tjedna, nakon čega se doza postupno povećava po 25 mg/dan u razmacima od tjedan dana. Ako bolesnik ne podnosi dobro navedeni način titracije, razmak između dva povećanja doze može se produljiti. Neki su bolesnici imali dobar klinički učinak i uz ukupnu dnevnu dozu od 50 mg. Neki su bolesnici uzimali ukupnu dnevnu dozu lijeka i do 200 mg. U nekih bolesnika ova doza može imati dobar terapijski učinak, ali je potreban oprez zbog povećane vjerojatnosti nuspojava.

#### Pedijatrijska populacija

Topiramat se ne preporučuje za liječenje ili prevenciju migrene u djece zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka.

### **Opće preporuke za doziranje u posebnim skupinama bolesnika**

#### Zatajenje bubrega

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ( $CL_{CR} \leq 70$  mL/min), topiramat treba oprezno primjenjivati jer je smanjen klirens lijeka. Osobe s poznatim oštećenjem bubrežne funkcije mogu imati produljeno vrijeme potrebno za postizanje stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi lijeka. Preporučena je primjena polovice uobičajene početne doze kao i doze održavanja (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije, a s obzirom da se topiramat uklanja iz plazme hemodijalizom, u dane kada se provodi hemodijaliza potrebno je primijeniti dodatnu dozu topiramata, koja iznosi otprilike polovicu uobičajene dnevne doze. Dodatna doza lijeka treba se primijeniti u podijeljenim dozama na početku i po završetku postupka hemodijalize. Dodatna doza može se razlikovati ovisno o tipu opreme koji se koristi za dijalizu (vidjeti dio 5.2).

#### Zatajenje jetre

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije, topiramatom treba oprezno primjenjivati jer je klirens lijeka smanjen.

#### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba s održanom funkcijom bubrega.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

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

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

U slučajevima kada je medicinski opravdan nagli prekid liječenja topiramatom, potreban je odgovarajući liječnički nadzor (vidjeti dio 4.2).

Kao što je slučaj i s drugim antiepilepticima, u nekih je bolesnika uz primjenu topiramata moguć porast učestalosti napada ili pojava novih oblika napada. Ovakvi fenomeni mogu biti posljedica predoziranja, smanjene plazmatske koncentracije istodobno primijenjenog antiepileptika, progresije bolesti ili paradoksalnog učinka.

Tijekom uzimanja topiramata vrlo je važna odgovarajuća hidracija. Hidracija može smanjiti rizik pojave nefrolitijaze (vidjeti dolje). Odgovarajuća hidracija prije i tijekom aktivnosti kao što je tjelovježba ili pri izloženosti visokim temperaturama, može smanjiti rizik nuspojava povezanih sa zagrijavanjem (vidjeti dio 4.8).

#### Oligohidroza

Postoje izvješća o oligohidrozi (oslabljenom znojenju) u bolesnika liječenih topiramatom. Oslabljeno znojenje praćeno porastom tjelesne temperature najčešće nastaje u male djece izložene visokoj temperaturi okoliša.

#### Poremećaji raspoloženja/depresija

Tijekom liječenja topiramatom zabilježena je povećana incidencija poremećaja raspoloženja i depresije.

#### Suicid/suicidalne misli

Suicidalne misli i ponašanje zabilježeni su u bolesnika liječenih antiepilepticima zbog različitih indikacija. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptika pokazala je mali porast rizika suicidalnih misli i ponašanja. Mehanizam ovoga rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika i uz topiramatom.

U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima topiramata, događaji povezani sa suicidom, poput suicidalnih misli, pokušaja suicida i samoga suicida dogodili su se uz učestalost od 0,5% u bolesnika liječenih topiramatom (46 od 8652 liječenih bolesnika), što je približno 3 puta veća incidencija u usporedbi s placebom (0,2%; 8 od 4045 liječenih bolesnika). Stoga se u bolesnika moraju pratiti znakovi suicidalnih misli i ponašanja te je potrebno razmotriti odgovarajuće mjere

liječenja. Bolesnike (i osobe koje o njima skrbe) potrebno je savjetovati da zatraže medicinsku pomoć kod pojave znakova suicidalnih misli ili ponašanja.

#### Nefrolitijaza

Neki bolesnici, osobito oni s predispozicijom za nefrolitijazu, mogu imati povećan rizik nastanka bubrežnih kamenaca i s njima povezanih znakova i simptoma kao što su bubrežne kolike, bol u bubregu ili slabinama.

Čimbenici rizika za nefrolitijazu uključuju prethodno stvaranje kamenaca, nefrolitijazu u obiteljskoj anamnezi i hiperkalciuriju. Niti jedan od ovih čimbenika rizika ne može pouzdano predvidjeti nastajanje kamenaca tijekom liječenja topiramatom. Također, bolesnici koji istodobno uzimaju druge lijekove povezane s nefrolitijazom mogu imati povećani rizik.

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre topiramatom treba primjenjivati oprezno jer kod njih klirens topiramata može biti smanjen.

#### Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

U bolesnika koji su primali topiramatom zabilježen je sindrom koji se sastoji od akutne miopije povezane sa sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju naglo smanjenje oštine vida i/ili bol u oku. Oftalmološki nalaz može pokazivati miopiju, smanjenu dubinu prednje očne sobice, hiperemiju oka i povišen intraokularni tlak. Midrijaza može, ali i ne mora biti prisutna. Ovaj sindrom može biti udružen sa supracilijarnim izljevom i posljedičnim pomakom leće i šarenice prema naprijed, što dovodi do sekundarnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi se tipično javljaju unutar mjesec dana od početka liječenja topiramatom. Za razliku od primarnog glaukoma zatvorenog kuta, koji je rijedak u osoba mlađih od 40 godina, sekundarni glaukom zatvorenog kuta povezan s primjenom topiramata, prijavljen je i u djece i u odraslih. Liječenje uključuje prekid primjene topiramata, što je moguće prije prema procjeni nadležnog liječnika te odgovarajuće mjere sniženja intraokularnog tlaka. Ove mjere općenito dovode do pada intraokularnog tlaka.

Povišeni intraokularni tlak bilo koje etiologije, ukoliko se ne liječi, može dovesti do opasnih posljedica, uključujući i trajni gubitak vida.

Potrebno je procijeniti treba li bolesnika s pozitivnom anamnezom za bolesti oka uopće liječiti topiramatom.

#### Metabolička acidoza

Hiperkloremična metabolička acidoza bez anionskog procjepa (npr. pad razine bikarbonata u serumu ispod normalnih vrijednosti u odsutnosti respiratorne alkaloze) povezuje se s liječenjem topiramatom. Ovaj pad razine bikarbonata u serumu posljedica je inhibicijskog učinka topiramata na bubrežnu karboanhidrazu. Općenito, pad razine bikarbonata zbiva se rano na početku liječenja topiramatom, iako se može javiti bilo kada tijekom liječenja. Ovaj pad je obično blag do umjeren (u prosjeku razina bikarbonata prosječno padne za oko 4 mmol/l pri dnevnoj dozi topiramata od 100 mg ili više u odraslih, odnosno približno 6 mg/kg u djece). Rijetko, u nekih bolesnika pad razine bikarbonata iznosio je ispod 10 mmol/l. Stanja ili liječenje koji stvaraju predispoziciju prema acidozi (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 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 nije detaljno istražen ni u djece, niti u odraslih.

Ovisno o postojećim poremećajima, uz terapiju topiramatom preporučuje se odgovarajuće praćenje i određivanje serumske razine bikarbonata. Ako se pojave znakovi i simptomi metaboličke acidoze (Kussmaulovo disanje, dispneja, anoreksija, mučnina, povraćanje, pojačan umor, tahikardija ili aritmija), potrebno je odrediti koncentraciju bikarbonata u serumu. Ako se pojavi i perzistira metabolička acidoza, treba razmotriti smanjenje doze topiramata ili postupno prekinuti liječenje.

Topiramata je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa stanjima ili liječenjem koji predstavljaju čimbenike rizika za razvoj metaboličke acidoze.

#### Poremećaj kognitivnih funkcija

U bolesnika s epilepsijom poremećaj kognitivnih funkcija je multifaktorijalan i može biti posljedica osnovnog uzroka epilepsije ili primjena antiepileptika. U literaturi postoje izvješća o poremećaju kognitivnih funkcija u odraslih bolesnika liječenih topiramatom, što je zahtijevalo smanjenje doze ili prekid terapije. Međutim, nedovoljno je istraživanja u kojima je analiziran učinak topiramata na kognitivne funkcije u djece i učinak lijeka u tom smislu nije razjašnjen.

#### Dodaci prehrani

Pojedini bolesnici mogu gubiti na tjelesnoj masi tijekom liječenja topiramatom. Preporučuje se praćenje tjelesne mase u bolesnika koji uzimaju topiramata. U bolesnika koji mršave tijekom liječenja topiramatom treba razmisliti o dodacima prehrani ili o povećanom unosu hrane.

#### Intolerancija laktoze

TIRAMAT 25 mg i 50 mg tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Utjecaj topiramata na druge antiepileptike

Dodatak topiramata drugim antiepilepticima (fenitoinu, karbamazepinu, valproičnoj kiselini, fenobarbitalu, primidonu) nema utjecaja na njihove koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, osim u pojedinih bolesnika u kojih dodatak topiramata fenitoinu može dovesti do porasta koncentracije fenitoina u plazmi. Ovo je vjerojatno posljedica inhibicije specifične izoforme enzima citokroma (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 bolesnika s epilepsijom pokazalo je kako dodavanje topiramata lamotriginu nije imalo utjecaja na koncentraciju lamotrigina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, pri dozi topiramata od 100 do 400 mg/dan. Također, nije bilo promjene u koncentraciji topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže tijekom ili nakon prekida liječenja lamotriginom u prosječnoj dozi od 327 mg/dan.

Topiramata 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 topiramata

Fenitoin i karbamazepin smanjuju koncentraciju topiramata u plazmi. Dodavanje ili ukidanje fenitoina ili karbamazepina tijekom liječenja topiramatom može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Dozu treba postupno titrirati do postizanja kliničkog učinka.

Dodavanje ili ukidanje valproične kiseline ne dovodi do klinički značajnih promjena koncentracije topiramata u plazmi pa prilagodba njegove doze nije potrebna.

Rezultati ovih interakcija sažeti su u sljedećoj tablici:

Istodobno primijenjeni antiepileptik	Koncentracija antiepileptika	Koncentracija topiramata
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin	↔	↓
Valproična kiselina	↔	↔
Fenobarbital	↔	NI
Primidon	↔	NI
Lamotrigin	↔	↔

↔ = Nema utjecaja na koncentraciju u plazmi (promjena ≤ 15%)

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

↓ = Koncentracija u plazmi pada

NI = Nije ispitano

#### Ostale interakcije lijekova

##### *Digoksin*

U studiji s jednokratnom primjenom lijeka, površina ispod koncentracijske krivulje (AUC) digoksina smanjena je za 12% uz istodobnu primjenu topiramata. Klinička važnost navedene interakcije nije utvrđena. Kada se topiramata dodaje ili prekida u bolesnika koji uzimaju digoksin, treba obratiti pozornost na rutinsko određivanje koncentracije digoksina u serumu.

##### *Depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)*

Istodobna primjena topiramata i alkohola te drugih depresora SŽS-a nije ispitana tijekom kliničkih ispitivanja. Ne preporučuje se istodobna primjena topiramata s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava.

##### *Gospina trava (Hypericum perforatum)*

Prilikom istodobne primjene topiramata i Gospine trave postoji rizik smanjenja koncentracije topiramata u plazmi, s posljedičnim gubitkom učinkovitosti. Nema kliničkih studija koje bi ispitale ovu potencijalnu interakciju.

#### *Oralni kontraceptivi*

U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija u zdravih žena uz istodobnu primjenu kombiniranog oralnog kontraceptiva koji sadrži 1 mg noretindrona (NET) i 35 µg etinilestradiola (EE), topiramat u dozi 50 do 200 mg/dan bez istodobno uzimanih drugih lijekova nije bio povezan sa statistički značajnim promjenama u prosječnoj bioraspoloživosti (AUC) bilo koje komponente oralnog kontraceptiva. U drugoj je studiji bioraspoloživost EE-a bila statistički značajno manja pri dozama topiramata od 200, 400 i 800 mg/dan (18%, 21% i 30%), u bolesnica s epilepsijom kojima je topiramat bio dodatno liječenje uz valproičnu kiselinu. U obje studije, topiramat (50-200 mg/dan u zdravih žena i 200-800 mg/dan u bolesnica s epilepsijom) nije značajno utjecao na bioraspoloživost NET-a. Premda je postojao o dozi ovisan pad bioraspoloživosti EE-a pri dozama između 200-800 mg/dan (u bolesnica s epilepsijom), nije bilo značajne o dozi ovisne promjene bioraspoloživosti EE-a pri dozama 50-200 mg/dan (u zdravih žena). Klinička važnost ovih promjena nije poznata. U bolesnica koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive i topiramat mora se uzeti u obzir smanjenje kontracepcijske učinkovitosti i češće pojave probojnog krvarenja. Bolesnice koje uzimaju kontraceptive koji sadrže estrogene, treba upozoriti da prijave svako odstupanje od uobičajenog menstruacijskog krvarenja. Kontracepcijski učinak može biti smanjen čak i u odsutnosti probojnog krvarenja.

#### *Litij*

U zdravih je dobrovoljaca uočeno smanjenje (18% AUC) sistemske raspoloživosti litija tijekom istodobne primjene s topiramatom u dozi 200 mg/dan. U bolesnika s bipolarnim poremećajem, farmakokinetika litija nije bila promijenjena tijekom liječenja topiramatom u dozama od 200 mg/dan; međutim, uočen je porast sistemske bioraspoloživosti (26% AUC) nakon primjene topiramata u dozama do 600 mg/dan. Razinu litija potrebno je pratiti ako se primjenjuje istodobno s topiramatom.

#### *Risperidon*

Ispitivanja interakcija lijekova nakon pojedinačne doze provedena u zdravih dobrovoljaca i ispitivanja interakcija nakon ponovljenih doza u bolesnika s bipolarnim poremećajem imala su slične rezultate. Kada se risperidon primjenjivao s topiramatom u dozama koje su se povećavale (100, 250 i 400 mg/dan), primijećeno je smanjenje bioraspoloživosti risperidona (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. Međutim, kada se risperidon primjenjivao sam ili u kombinaciji s topiramatom, razlike u bioraspoloživosti aktivne komponente nisu bile statistički značajne. Uočene su minimalne promjene farmakokinetike aktivnih komponenti (risperidon i 9 - hidroksirisperidon), a nije bilo promjena u farmakokinetici samog 9-hidroksirisperidona. Nije bilo značajnih razlika u bioraspoloživosti aktivne tvari i aktivnih metabolita risperidona niti topiramata. Kada se topiramat dodavao postojećoj terapiji risperidonom (1-6 mg/dan), štetni događaji su bili češći nego prije njegovog uvođenja (90% češći pri dozi topiramata od 250 mg i 54% češći 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 (HKTZ)*



U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika hidroklorotiazida (25 mg svakih 24 h) i topiramata (96 mg svakih 12 h) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene. Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako se  $C_{max}$  topiramata u plazmi povećava za 27%, a AUC za 29%, kada se topiramatu dodaje hidroklorotiazid. Nije poznata klinička važnost navedene interakcije. Dodavanje hidroklorotiazida topiramatu možda može zahtijevati prilagodbu doze topiramata. Istodobna primjena topiramata nema značajan utjecaj na farmakokinetiku hidroklorotiazida u stanju dinamičke ravnoteže. Laboratorijski nalazi pokazuju smanjenje koncentracije kalija nakon primjene hidroklorotiazida ili topiramata, što je bilo izraženije nakon istodobne primjene ova dva lijeka.

#### *Metformin*

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika metformina i topiramata u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Rezultati su pokazali da se srednja  $C_{max}$  i srednji  $AUC_{0-12h}$  metformina povećavaju za 18%, odnosno 25%, dok srednji  $CL/F$  pada za 20%, kada se metformin primjenjuje istodobno s topiramatom. Topiramata nije utjecao na  $t_{max}$  metformina. Klinička važnost učinka topiramata na farmakokinetiku metformina nije jasna. Čini se da je klirens topiramata smanjen kada se uzima istodobno s metforminom. Opseg promjene klirensa nije poznat. Klinička važnost učinka metformina na farmakokinetiku topiramata nije jasna. Kada se započinje ili prekida primjena topiramata u bolesnika koji uzimaju metformin, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

#### *Pioglitazon*

U zdravih je dobrovoljaca provedeno ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika topiramata i pioglitazona u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećeno je smanjenje  $AUC_{\tau,ss}$  pioglitazona za 15%, bez promjene  $C_{max,ss}$ . Ova promjena nije bila statistički značajna. Također, zamijećen je pad  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  aktivnog hidroksi-metabolita za 13%, odnosno 16% te pad  $C_{max,ss}$  i  $AUC_{\tau,ss}$  aktivnog keto-metabolita za 60%. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata. Kada se topiramata dodaje pioglitazonu ili pioglitazon topiramatu, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

#### *Glibenklamid*

U bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti provedeno je ispitivanje interakcije lijekova, pri čemu se procjenjivala farmakokinetika glibenklamida (5 mg/dan) i topiramata (150 mg/dan) u stanju dinamičke ravnoteže tijekom zasebne ili istodobne primjene ova dva lijeka. Zamijećen je pad  $AUC_{24}$  glibenklamida za 25% tijekom primjene topiramata. Sistemska bioraspoloživost aktivnih metabolita bila je smanjena za 13% u slučaju 4-*trans*-hidroksigliburida (M1), odnosno 15% u slučaju 3-*cis*-hidroksigliburida (M2). Farmakokinetika topiramata u stanju dinamičke ravnoteže bila je nepromijenjena pri istodobnom uzimanju glibenklamida.

Kada se topiramata dodaje glibenklamidu ili glibenklamid topiramatu, treba pažljivo pratiti je li šećerna bolest odgovarajuće kontrolirana.

### Drugi oblici interakcija

#### Lijekovi koji povećavaju sklonost nastanku nefrolitijaze

Istodobna primjena topiramata i drugih lijekova koji povećavaju sklonost nefrolitijazi može dovesti do povećanog rizika nefrolitijaze. Tijekom primjene topiramata primjenu takvih lijekova treba izbjegavati jer mogu stvoriti fiziološke uvjete koji povećavaju rizik nastanka bubrežnih kamenaca.

#### Valproična kiselina

Istodobna primjena topiramata i valproične kiseline povezana je s hiperamonijemijom sa ili bez encefalopatije u bolesnika koji nisu imali nuspojave pri zasebnoj primjeni ova dva lijeka. U većini slučajeva, simptomi i znakovi su se povukli nakon prekida primjene jednog od ova dva lijeka. Ova nuspojava nije posljedica farmakokinetičke interakcije. Nije utvrđena povezanost hiperamonijemije s primjenom topiramata u monoterapiji ili kombinacije topiramata s drugim antiepilepticima.

#### Dodatna ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Provedena su klinička ispitivanja kako bi se utvrdile potencijalne farmakokinetičke interakcije između topiramata i drugih lijekova. Promjene u vršnoj koncentraciji ( $C_{max}$ ) i površini ispod koncentracijske krivulje (AUC), kao posljedica interakcija, prikazane su u sljedećoj 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.

Tablica: Sažetak rezultata dodatnih ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Istodobno primijenjen lijek	Koncentracija istodobno primijenjenog lijeka <sup>a</sup>	Koncentracija topiramata <sup>a</sup>
amitriptilin	↔ 20% povećanje $C_{max}$ i AUC metabolita nortriptilina	NI
dihidroergotamin (oralni i supkutani)	↔	↔
haloperidol	↔ 31% povećanje AUC reduciranog metabolita	NI
propranolol	↔ 17% povećanje $C_{max}$ 4-OH-propranolola (TPM 50 mg svakih 12 sati)	9 % i 16% povećanje $C_{max}$ 9% i 17% povećanje AUC (40 i 80 mg propranolola svakih 12 sati)
sumatriptan (oralni i supkutani)	↔	NI
pizotifen	↔	↔
diltiazem	25% pad AUC diltiazema i 18% pad DEA-e, i ↔ za DEM*	20% povećanje AUC
venlafaksin	↔	↔
flunarizin	16% povećanje AUC (TPM 50 mg svakih 12 sati) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> % promjene srednjeg  $C_{max}$  ili AUC kod monoterapije

↔ = Nema utjecaja na  $C_{max}$  i AUC ( $\leq 15\%$  promjene) djelatne tvari

NI = Nije ispitano

\*DEA = dezacetil diltiazem, DEM = N-demetil diltiazem

<sup>b</sup> AUC flunarizina povećala se za 14% u ispitanika koji su uzimali samo flunarizin. Povećanje bioraspoloživosti može se pripisati nakupljanju tijekom postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

TPM=topiramati

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

Topiramati se pokazao teratogenim u miševa, štakora i zečeva. U štakora topiramati prelazi placentarnu barijeru.

Podaci iz registara ishoda trudnoća (V. Britanija i Sj. Amerika) upućuju na povećani rizik za pojavu prirodnih malformacija u novorođenčadi koja su bila izložena topiramatu tijekom prvog tromjesečja trudnoće (npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne ili nepca, hipospadija te anomalije raznih organskih sustava).

Sjevernoamerički registar ishoda trudnoća pokazuje da monoterapija topiramatom za otprilike 3 puta povećava incidenciju velikih kongenitalnih malformacija, u usporedbi s referentnom skupinom koja nije uzimala antiepileptike. Nadalje, postoji povećana prevalencija niske porođajne mase (<2500 grama) nakon terapije topiramatom za razliku od referentne skupine.

Također, podaci iz ovih registara i drugih ispitivanja upućuju da, u usporedbi s monoterapijom, postoji povećani rizik teratogenih učinaka kod primjene kombinacije antiepileptika.

Preporučuje se da žene reproduktivne dobi koriste odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja topiramatom, odnosno da se razmotre alternativne mogućnosti liječenja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se topiramati izlučuje u mlijeko. Izlučivanje topiramata u majčino mlijeko nije ispitano u kontroliranim ispitivanjima. Ograničena opažanja upućuju na znatno izlučivanje topiramata u majčinom mlijeku. Budući da se veliki broj lijekova izlučuje u majčino mlijeko, potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje topiramatom, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku (vidjeti dio 4.4).

#### **Primjena u liječenju epilepsije**

Tijekom trudnoće, topiramati se može propisati tek nakon što je žena u potpunosti upoznata s poznatim rizicima nekontrolirane epilepsije na tijek trudnoće, kao i potencijalnim rizicima djelovanja lijeka na plod.

#### **Primjena u prevenciji migrene**

Topiramati je kontraindiciran tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće mjere zaštite od trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

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

Topiramati malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Topiramati djeluje na središnji živčani sustav te može izazvati pospanost, omaglicu i slične simptome. Također može izazvati smetnje vida i/ili zamućen vid. Ove nuspojave mogu potencijalno biti opasne u bolesnika koji upravljaju vozilom ili rade na stroju, osobito dok sam bolesnik ne stekne iskustvo s navedenim lijekom.

Nema provedenih ispitivanja o učincima topiramata na sposobnost upravljanja vozilom i rada na strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Sigurnost primjene topiramata ocijenjena je na temelju baze podataka o kliničkim ispitivanjima, u koju je uključen 4111 bolesnik iz 20 dvostruko slijepih ispitivanja (3182 ispitanika na topiramatu i 929 na placebo) te 2847 bolesnika iz 34 otvorena ispitivanja, gdje se topiramat davao kao dodatno liječenje u slučajevima primarnih generaliziranih toničko-kloničkih napada, parcijalnih napada, napada povezanih s Lennox-Gastautovim sindromom ili kao monoterapija za novodijagnosticiranu epilepsiju ili prevenciju migrene. Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine. Nuspojave identificirane tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet (označene s “\*”) prikazane su u tablici.

Učestalost je definirana prema kategorijama: vrlo često (>10%), često (≥1% i <10%), manje često (≥0.1% i <1%), rijetko (≥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 one uočene u placebo skupini u barem jednoj indikaciji u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima s topiramatom) bile su: anoreksija, smanjen apetit, bradifrenija, depresija, poremećaji verbalne komunikacije, nesanica, poremećaj koordinacije, poremećaj pažnje, omaglica, dizartrija, dizgeuzija, hipoestezija, letargija, poremećaj pamćenja, nistagmus, parestezije, somnolencija, tremor, diplopija, zamagljen vid, proljev, mučnina, umor, razdražljivost i gubitak na tjelesnoj masi.

##### *Pedijatrijska populacija*

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

Nuspojave koje su zabilježene u djece, ali ne i u odraslih u dvostruko slijepim kontroliranim ispitivanjima uključuju: eozinofiliju, psihomotornu hiperaktivnost, vrtoglavicu, povraćanje, hipertermiju, pireksiju i poremećaj učenja.

**Tablica 1. Nuspojave topiramata**

Organski sustav	Nuspojave i njihova učestalost
<i>Pretrage</i>	<i>Vrlo često:</i> smanjenje tjelesne mase. <i>Često:</i> povećanje tjelesne mase.* <i>Manje često:</i> kristalurija, odstupanja u testu tandemskog hoda, smanjen broj leukocita, porast jetrenih enzima. <i>Rijetko:</i> sniženi bikarbonati u krvi.
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Manje često:</i> bradikardija, sinus bradikardija, palpitacije.
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	<i>Često:</i> anemija. <i>Manje često:</i> leukopenija, trombocitopenija, limfadenopatija, eozinofilija. <i>Rijetko:</i> neutropenija.*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i> parestezija, somnolencija, omaglica. <i>Često:</i> poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, amnezija, kognitivni poremećaj, psihijatrijski poremećaj, odstupanja u psihomotoričkim sposobnostima, konvulzije, poremećaj koordinacije, tremor, letargija, hipoestezija, nistagmus, dizgeuzija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, intencijski tremor, sedacija.

	<p><i>Manje često:</i> smanjena razina svijesti, <i>grand mal</i> konvulzije, oštećenje vidnog polja, kompleksni parcijalni napadi, poremećaj govora, psihomotorna hiperaktivnost, sinkopa, poremećaj osjeta, hipersalivacija, hipersomnija, afazija, ponavljajući govor, hipokinezija, diskinezija, posturalna omaglica, loša kvaliteta spavanja, osjećaj žarenja, gubitak osjeta, parosmija, cerebelarni sindrom, dizestezija, hipogeuzija, stupor, nespretnost, aura, ageuzija, disgrafija, disfazija, periferna neuropatija, presinkopa, distonija, formikacija (osjećaj mravinjanja pod kožom).</p> <p><i>Rijetko:</i> apraksija, poremećaj cirkadijarnog ritma spavanja, hiperestezija, hiposmija, anosmija, esencijalni tremor, akinezija, neodgovaranje na podražaje.</p>
<i>Poremećaji oka</i>	<p><i>Često:</i> zamagljen vid, diplopija, poremećaj vida.</p> <p><i>Manje često:</i> smanjena vidna oštrina, skotomi, miopija*, neuobičajeni osjet u oku*, suhoća očiju, fotofobija, blefarospazam, pojačana lakrimacija, fotopsija, midrijaza, prezbiopija.</p> <p><i>Rijetko:</i> jednostrana sljepoća, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije, promjenjena percepcija vidne dubine, scintilirajući skotomi, edem vjeđa*, noćna sljepoća, ambliopija.</p> <p><i>Nepoznato:</i> glaukom zatvorenog kuta*, makulopatija, poremećaj pokretanja oka.</p>
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	<p><i>Često:</i> vrtoglavica, tinitus, bol u uhu.</p> <p><i>Manje često:</i> gluhoća, jednostrana gluhoća, neurosenzorna gluhoća, nelagoda u uhu, oštećenje sluha.</p>
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>	<p><i>Često:</i> dispneja, epistaksa, nazalna kongestija, rinoreja.</p> <p><i>Manje često:</i> dispneja u naporu, hipersekrecija paranazalnih sinusa, disfonija.</p>
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<p><i>Vrlo često:</i> mučnina, proljev.</p> <p><i>Često:</i> povraćanje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, abdominalna bol, suha usta, nelagoda u želucu, oralna parestezija, gastritis, nelagoda u trbuhu.</p> <p><i>Manje često:</i> pankreatitis, flatulencija, gastroezofagealni refluks, bol u donjem dijelu abdomena, oralna hipoestezija, krvarenje iz gingive, abdominalna distenzija, nelagoda u epigastriju, abdominalna osjetljivost, hipersalivacija, bol u ustima, zadah, glosodinija.</p>
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	<p><i>Često:</i> nefrolitijaza, polakizurija, dizurija.</p> <p><i>Manje često:</i> mokraćni kamenci, urinarna inkontinencija, hematurija, urgentna mikcija, renalne kolike, bubrežna bol.</p> <p><i>Rijetko:</i> kamenci u mokraćovodu, renalna tubularna acidoza.*</p>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<p><i>Često:</i> alopecija, osip, svrbež.</p> <p><i>Manje često:</i> anhidroza, hipoestezija lica, urtikarija, eritem, generalizirani svrbež, makularni osip, diskoloracija kože, alergijski dermatitis, oteklina lica.</p> <p><i>Rijetko:</i> Stevens-Johnsonov sindrom*, <i>erythema multiforme*</i>, neuobičajeni miris kože, periorbitalni edem*, lokalizirana urtikarija.</p> <p><i>Nepoznato:</i> toksična epidermalna nekroliza.*</p>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	<p><i>Često:</i> artralgijska, mišićni spazmi, mialgija, trzanje mišića, mišićna slabost, mišićno-koštana bol u prsima.</p> <p><i>Manje često:</i> oteklina zglobova*, mišićnokoštana ukočenost, bol u slabinama, umor mišića.</p> <p><i>Rijetko:</i> osjećaj nelagode u udovima.*</p>
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<p><i>Često:</i> anoreksija, smanjen apetit.</p> <p><i>Manje često:</i> metabolička acidoza, hipokalijemija, pojačan apetit, polidipsija.</p> <p><i>Rijetko:</i> hiperkloremična acidoza.</p>
<i>Infekcije i infestacije</i>	<p><i>Vrlo često:</i> nazofaringitis.*</p>
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<p><i>Manje često:</i> hipotenzija, ortostatska hipotenzija, crvenilo, valunzi.</p> <p><i>Rijetko:</i> Raynaudov fenomen.</p>
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	<p><i>Vrlo često:</i> umor.</p> <p><i>Često:</i> pireksija, opće loše osjećanje, astenija, razdražljivost, poremećaj hoda i ravnoteže, slabost.</p> <p><i>Manje često:</i> hipertermija, žeđanje, simptomi koji nalikuju gripi*, tromost, hladnoća u perifernim dijelovima tijela, osjećaj pijanstva, razdražljivost.</p> <p><i>Rijetko:</i> oteklina lica, kalcinoza.</p>
<i>Socijalne okolnosti</i>	<p><i>Manje često:</i> poteškoće u učenju.</p>

<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Često: preosjetljivost. Nepoznato: alergijski edem*, konjunktivalni edem.*
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često: poremećaj erekcije, seksualna disfunkcija.
<i>Psijihijatrijski poremećaji</i>	Vrlo često: depresija. Često: bradifrenija, insomnija, poremećaj ekspresivnog govora, anksioznost, konfuzija, dezorijentiranost, agresija, promijenjeno raspoloženje, agitiranost, promjene raspoloženja, depresivno raspoloženje, ljutnja, neuobičajeno ponašanje. Manje često: suicidalne misli, pokušaj suicida, halucinacije, psihotični poremećaj, slušne i vizualne halucinacije, apatija, gubitak spontanog govora, poremećaj spavanja, afektivna labilnost, smanjen libido, nemir, plačljivost, disfemija, euforično raspoloženje, paranoja, perseveracija, napadi panike, suženje, poremećaj čitanja, inicijalna insomnija, afektivna zaravnjenost, neuobičajeno razmišljanje, gubitak libida, ravnodušnost, srednja insomnija, dekoncentriranost, prerano jutarnje buđenje, panične reakcije, povišeno raspoloženje. Rijetko: manija, panični poremećaj, osjećaj očaja*, hipomanija.
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Rijetko: hepatitis, zatajenje jetre.

\* Spontano prijavljene nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalost je izračunata na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja.

## 4.9 Predoziranje

### *Znakovi i simptomi predoziranja*

Zabilježeni su slučajevi predoziranja topiramatom. Znakovi i simptomi predoziranja uključuju: konvulzije, pospanost, govorne smetnje, zamućenje vida, diplopiju, oslabljenu mentalnu aktivnost, letargiju, poremećaj koordinacije, stupor, hipotenziju, bol u abdomenu, agitaciju, omaglicu i depresiju. U većini slučajeva kliničke posljedice nisu bile teške, ali su zabilježeni smrtni slučajevi nakon predoziranja kombinacijom više lijekova među kojima je bio i topiramat. Predoziranje topiramatom može dovesti do teške metaboličke acidoze (vidjeti dio 4.4).

### *Liječenje predoziranja*

U slučaju akutnog predoziranja, ako je lijek nedavno progutan, želudac se mora odmah isprazniti ispiranjem ili izazivanjem povraćanja. Pokazalo se kako aktivni ugljen apsorbira topiramat *in vitro*. Liječenje podrazumijeva odgovarajuće potporne mjere, a bolesnik mora biti dobro hidriran. Topiramat se učinkovito odstranjuje iz organizma hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, ostali antiepileptici, antimigrenski preparati  
ATK oznaka: N03AX11

Topiramat je sulfatom supstituiran monosaharid. Točan mehanizam kojim topiramat ostvaruje svoj antiepileptički učinak i prevenira pojavu migrene je nepoznat. Elektrofiziološka i biokemijska ispitivanja na kulturi neurona otkrila su tri svojstva koja mogu doprinijeti antiepileptičkom učinku topiramata.

Topiramat blokira ponovljeno izbijanje akcijskih potencijala uzrokovano produljenom depolarizacijom neurona na način ovisan o vremenu, što upućuje na blokadu natrijevih kanala ovisnu o njihovom stanju (otvoreni ili zatvoreni). Topiramat povećava frekvenciju kojom gama-aminobutirat (GABA) aktivira GABA<sub>A</sub> receptore te povećava sposobnost GABA-e da inducira

utok kloridnih iona u neurone, što znači da topiramata pojačava aktivnost ovog inhibicijskog neurotransmitera.

Flumazenil, antagonist benzodiazepinskih receptora, ne blokira ovaj učinak niti topiramata produljuje vrijeme tijekom kojega je ionski kanal otvoren, što predstavlja razliku između topiramata i barbiturata, koji moduliraju GABA<sub>A</sub> receptore.

Budući da se antiepileptički profil topiramata značajno razlikuje od benzodiazepina, on možda modulira podtipove GABA<sub>A</sub> receptora koji su neosjetljivi na benzodiazepine. Topiramata antagonizira sposobnost kainata da aktivira kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) podtipove receptora za ekscitacijske aminokiseline (za glutamat), ali bez očitog učinka na učinak N-metil-D-aspartat (NMDA) na NMDA podtipove receptora. Ovi učinci topiramata su ovisni o koncentraciji u rasponu od 1 do 200 μM, s najmanjom aktivnošću zabilježenom uz 1-10 μM.

Također, topiramata inhibira neke izoenzime karboanhidraze. Ovaj farmakološki učinak topiramata je puno slabiji od učinka acetazolamida, poznatog inhibitora karboanhidraze, i ne predstavlja bitnu komponentu antiepileptičkog učinka topiramata.

U ispitivanjima na životinjama, topiramata pokazuje antikonvulzivnu aktivnost kod maksimalnih elektrošokom izazvanih napada (engl. *maximal electroshock seizure, MES*) u štakora i miševa, a učinkovit je i u modelu epilepsije kod glodavaca, koji uključuje toničke napade, napade slične apsansu u štakora sa spontanom epilepsijom, kao i toničke i kloničke napade inducirane u štakora podražajem amigdala ili općom ishemijom. Topiramata je vrlo slabo učinkovit u blokiranju kloničkih napada koji su inducirani antagonistom GABA<sub>A</sub> receptora, pentilendetrazolom.

Ispitivanja na miševima koji su istodobno primali topiramata i karbamazepin ili fenobarbital pokazuju sinergističku antikonvulzivnu aktivnost, dok kombinacija s fenitoinom pokazuje dodatnu antikonvulzivnu aktivnost. U dobro kontroliranim ispitivanjima u kojima se dodaje lijek postojećoj terapiji, nije bila dokazana povezanost između najniže koncentracije topiramata u plazmi i njegovog kliničkog učinka. Nema dokaza o pojavi tolerancije na topiramata u ljudi.

#### Apsans

Provedena su dva nekontrolirana klinička ispitivanja topiramata u djece u dobi 4-11 godina (CAPSS-326 i TOPAMAT-ABS-001). U jedno ispitivanje je uključeno 5, a u drugo 11 djece. Istraživanja su prekinuta prije planiranog roka, zbog izostanka terapijskog učinka lijeka. U istraživanjima su primijenjene doze topiramata do približno 12 mg/kg u istraživanju TOPAMAT-ABS-001 i 9 mg/kg ili 400 mg/dan u istraživanju CAPSS-326. Na temelju ovih istraživanja nije moguće donijeti zaključke o terapijskoj učinkovitosti i sigurnosti topiramata u pedijatrijskoj populaciji.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetički profil topiramata u usporedbi s drugim antiepilepticima pokazuje dugi poluvijek lijeka u plazmi, linearnu farmakokinetiku, klirens pretežno putem bubrega, odsutnost značajnijeg vezivanja na bjelančevine plazme i nedostatak klinički važnih aktivnih metabolita.

Topiramata nije potentan induktor enzima koji metaboliziraju lijekove, može se uzimati neovisno o obroku, a rutinsko praćenje koncentracije topiramata u plazmi nije potrebno. U kliničkim

ispitivanjima topiramata, nije bilo jasne povezanosti između koncentracije lijeka u plazmi i njegove djelotvornosti ili nuspojava.

#### *Apsorpcija*

Topiramata se brzo i dobro apsorbira. Nakon oralne primjene 100 mg topiramata u zdravih ispitanika, srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) iznosila je 1,5  $\mu\text{g/ml}$ , a postignuta je unutar 2 do 3 sata ( $T_{max}$ ).

Mjerenjem radioaktivnosti izlučene u mokraći pokazalo se kako je srednji opseg apsorpcije doze od 100 mg  $^{14}\text{C}$ -topiramata najmanje 81%. Nije zabilježen klinički značajan utjecaj hrane na bioraspoloživost topiramata.

#### *Distribucija*

Općenito, 13-17% topiramata veže se na bjelancevine plazme. Uočeno je mjesto za vezivanje topiramata u/na eritrocitima malog kapaciteta, koje je zasićeno kod koncentracije u plazmi iznad 4  $\mu\text{g/ml}$ . Volumen raspodjele je varijabilan ovisno o dozi. Za jednokratne doze lijeka u rasponu od 100 do 1200 mg izmjeren je srednji prividni volumen distribucije 0,80-0,55 l/kg. Postoji utjecaj spola na volumen distribucije, a u žena vrijednosti iznose otprilike 50% vrijednosti u muškaraca. Ovo se pripisuje većem postotku tjelesne masti u žena, ali nema kliničke posljedice.

#### *Metabolizam*

U zdravih dobrovoljaca topiramata se ne metabolizira značajno (svega oko 20%). Metabolizira se do 50% kod bolesnika koji istodobno primaju druge antiepileptike, koji su poznati induktori jetrenih enzima. Iz plazme, urina i stolice čovjeka izolirano je, opisano i identificirano šest metabolita koji nastaju procesom hidroksilacije, hidrolize i glukuronidacije. Svaki metabolit predstavlja manje od 3% ukupne radioaktivnosti koja se izlučuje nakon primjene  $^{14}\text{C}$ -topiramata. Testirana su dva metabolita koja u najvećoj mjeri zadržavaju strukturu topiramata, ali su pokazala slab ili nikakav antikonvulzivni učinak.

#### *Eliminacija*

U čovjeka je glavni put izlučivanja nepromijenjenog topiramata i njegovih metabolita putem bubrega (najmanje 81% doze). Otprilike 66% doze  $^{14}\text{C}$ -topiramata izlučilo se nepromijenjeno u urinu unutar 4 dana. Nakon primjene topiramata dva puta dnevno, srednji bubrežni klirens lijeka iznosio je 18 ml/min za dozu 50 mg, i 17 ml/min za dozu 100 mg. Postoje dokazi o bubrežnoj tubularnoj reapsorpciji topiramata. Ovo potkrijepljuju ispitivanja na štakorima u kojima se topiramata davao zajedno s probenecidom, što je dovelo do značajnog povećanja bubrežnog klirensa topiramata. Ukupno gledajući, nakon oralne primjene topiramata plazmatski klirens iznosi 20-30 ml/min.

Topiramata pokazuje nisku interindividualnu varijabilnost koncentracija u plazmi i stoga i predvidivu farmakokinetiku. U zdravih ispitanika, u rasponu jednostrukih oralnih doza od 100 do 400 mg, farmakokinetika topiramata je linearna, uz konstantan plazmatski klirens i o dozi ovisan porast površine ispod krivulje koncentracije lijeka u plazmi. Bolesnicima s urednom bubrežnom funkcijom potrebno je 4 do 8 dana da bi postigli koncentraciju topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Srednja vršna koncentracija ( $C_{max}$ ) u plazmi zdravih ispitanika nakon višekratnog oralnog doziranja, u dozi dva puta 100 mg dnevno, iznosila je 6,76  $\mu\text{g/ml}$ . Nakon višekratne primjene topiramata u dozi 50-100 mg dva puta dnevno, srednji poluvijek eliminacije iz plazme iznosilo je približno 21 sat.



Primjena višestrukih doza topiramata, 100 do 400 mg dva puta dnevno, u kombinaciji s fenitoinom i karbamazepinom, pokazuje porast koncentracije topiramata u plazmi koji je proporcionalan dozi.

U bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $\leq 70$  ml/min) smanjen je klirens iz plazme i bubrežni klirens. Zbog toga se očekuju veće koncentracije topiramata u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže za doze primijenjene u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega u usporedbi s bolesnicima s urednom funkcijom bubrega. Također, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega imat će dulje vrijeme postizanja stanja dinamičke ravnoteže pri svakoj dozi. U bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se polovica uobičajene početne doze kao i doze održavanja.

Topiramata se učinkovito uklanja iz plazme hemodijalizom. Produljeno vrijeme hemodijalize može uzrokovati pad koncentracije topiramata ispod razine koja je potrebna za održavanje antikonvulzivnog učinka. Kako bi se izbjegao brzi pad koncentracije topiramata u plazmi tijekom hemodijalize, potrebna je dodatna doza topiramata. U slučaju prilagodbe doziranja potrebno je uzeti u obzir sljedeće: vrijeme trajanja dijalize, brzinu klirensa primjenjivanog sistema za dijalizu, i učinkoviti renalni klirens topiramata u bolesnika koji se dijalizira.

Klirens topiramata iz plazme smanjuje se prosječno za 26% u bolesnika s umjereno i teško oštećenom funkcijom jetre. Stoga je topiramata potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

U starijih osoba bez bolesti bubrega klirens topiramata iz plazme je nepromijenjen.

#### *Pedijatrijska populacija (farmakokinetika do 12 godina starosti)*

Kao i u odraslih kod kojih se topiramata primjenjuje kao dodatno liječenje, farmakokinetika topiramata u djece je linearna, uz klirens neovisan o dozi i koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalnoj dozi. Djeca, međutim, imaju veći klirens i kraći poluvijek eliminacije. Posljedično, koncentracije u plazmi nakon primjene iste doze topiramata (u mg/kg tjelesne mase) u djece mogu biti niže nego u odraslih. Kao i u odraslih, istodobna primjena antiepileptika koji induciraju mikrosomalne enzima jetre smanjuje koncentraciju topiramata u stanju dinamičke ravnoteže.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Iako su u nekliničkim ispitivanjima utjecaja topiramata na fertilitet toksične doze za životinje oba spola bile niske (8 mg/kg/dan), nije bilo učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora, sve do doze 100 mg/kg/dan.

U pretkliničkim ispitivanjima, topiramata je pokazao teratogene učinke kod ispitivanih vrsta (kod miševa, štakora i kunića). U mišjih je fetusa zbog toksičnog učinka na gravidne ženke došlo do smanjenja tjelesne mase fetusa i smanjenog okoštavanja skeleta pri dozi 500 mg/kg/dan. Ukupan broj malformacija fetusa u miševa bio je povećan kod svih ispitivanih skupina koje su primale topiramata (20, 100 i 500 mg/kg/dan).

U štakora su već kod doze 20 mg/kg/dan uočeni o dozi ovisni toksični učinci na majku i embrij/fetus (smanjena masa fetusa i/ili okoštavanje skeleta), dok su teratogeni učinci

(malformacije udova i prstiju) bili uočeni kod doze 400 mg/kg/dan i više. U kunića je o dozi ovisna toksičnost za majke uočena već kod 10 mg/kg/dan, a embriofetalna toksičnost, u vidu povećane smrtnosti, kod 35 mg/kg/dan, dok su teratogeni učinci (malformacije rebra i kralješnice) uočeni kod doze 120 mg/kg/dan.

Teratogeni učinci uočeni kod štakora i kunića bili su slični onima viđenim kod inhibitora karboanhidraze, koji se ne povezuju s malformacijama u čovjeka. Kod potomstva ženki štakora kod kojih je primijenjen topiramata u dozi 20 ili 100 mg/kg/dan tijekom gravidnosti i laktacije, bio je naznačen učinak na rast, u vidu niže težine pri okotu i tijekom laktacije. U štakora topiramata prolazi placentarnu barijeru.

Kod mladih štakora je svakodnevna oralna primjena topiramata u dozama do 300 mg/kg/dan tijekom razdoblja razvoja koje odgovara ranom djetinjstvu, djetinjstvu i adolescenciji, dovela do toksičnih učinaka sličnih onima kod odraslih životinja (smanjeno uzimanje hrane, smanjen prirast tjelesne težine, centrolobularna hepatocelularna hipertrofija). Nije bilo značajnih učinaka na rast dugih kostiju (tibija) ili mineralnu gustoću kosti (femur), razvoj prije odbijanja i reproduktivni razvoj, neurološki razvoj (uključujući procjene memorije i učenja), parenje i plodnost te parametre za hysterotomiju.

U bateriji *in vitro* i *in vivo* testova za procjenu mutagenosti, topiramata nije pokazao genotoksični potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### ***Tabletna jezgra***

Celuloza, mikrokristalična  
Manitol (E421)  
Natrijev škroboglikolat, vrste A  
Škrob, prethodno geliran  
Krospovidon  
Povidon  
Magnezijev stearat  
Karnauba vosak

#### ***Film ovojnica***

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Laktoza hidrat  
Makrogol/PEG 4000

TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete:

Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Laktoza hidrat  
Makrogol/PEG 4000  
Talk

Propilenglikol  
Quinoline yellow (E104)

TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete:  
Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Propilenglikol  
Sunset yellow (E110)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

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

TIRAMAT 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete: Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

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

TIRAMAT 25 i 50 mg filmom obložene tablete: 60 (2x30) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.  
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: 60 (3x20) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

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

Nema posebnih naputaka.

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Hrvatska

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

TIRAMAT 25 mg filmom obložene tablete: UP/I-530-09/12-02/192  
TIRAMAT 50 mg filmom obložene tablete: UP/I-530-09/12-02/193  
TIRAMAT 100 mg filmom obložene tablete: UP/I-530-09/12-02/194

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

27.11.2007./13.12.2012.

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

Prosinac, 2012.