

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**ТОРАМАХ**  
(topiramate)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 5010, 5011, 5012, 5013, разрешение за употреба № 5014, 5015 / 18-03-02	
617/12.02.02	<i>[Signature]</i>

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

#### Торатах

Международно непатентно име

**topiramate**

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетки

Торатах/topiramate е наличен в таблетки за орално приложение, съдържащи 25, 50, 100 и 200 mg topiramate.

Капсули

Торатах/topiramate е изготвен във вид на капсули, съдържащи в капсулния състав 15 или 25 mg topiramate за орална употреба.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки:

Торатах е изготвен като изпъкнали, кръгли, покрити таблетки със следната концентрация на активните вещества и цветовете: 25 mg - бяло, 50 mg - светло жълто, 100 mg - жълто, 200 mg - розово-оранжев цвят.

Върху таблетките има следните обозначения:

25 mg - "Тор" от едната страна, "25" от другата страна

50 mg - "Тор" от едната страна, "50" от другата страна

100 mg - "Тор" от едната страна, "100" от другата страна

200 mg - "Тор" от едната страна, "200" от другата страна



## Капсули:

Торатах е изготвен и във вид на капсули. Крайният продукт е представен като малки бели до белезникави на цвят гранулки, съдържащи се в желатинови капсули, които от своя страна представляват капсули с бяло покритие и прозрачна капачица. Капсулите са отбелязани с черно фармацевтично мастило както следва:

15 mg -"Top" върху капсулата и "15" върху капсулната обвивка

25 mg -"Top" върху капсулата и "25" върху капсулната обвивка

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Показания

Торатах е показан за допълнителна терапия за възрастни и деца (на възраст 2 и повече години) с парциални гърчове или генерализирани тонично-клонични гърчове. Торатах също така е показан при възрастни или деца, като допълваща терапия за лечение на припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### 4.2.1. Общи принципи

За оптимален контрол на пристъпа на болестта при възрастни и деца се препоръчва да се започне терапия с ниски дози, последвани от постепенно покачване до достигане на ефективна доза.

Торатах е наличен като таблетки и капсули. Препоръчва се таблетките да не се разчупват. Капсулата е предвидена за тези пациенти, които не могат да гълтат таблетки, например деца и хора в напреднала възраст.

Торатах (topiramate) капсули могат да бъдат преглътнати цели или могат да се приемат, чрез внимателно отваряне на капсулата и изсипване на съдържанието в малко количество (чаена лъжичка) мека храна. Тази лекарствено-хранителна микстура би трябвало да се преглътне незабавно и не трябва да се дъвче. Не би трябвало да се разтваря предварително за следваща употреба.



[Не е необходимо да се мониторираат плазмените концентрации на topiramate, за да се оптимизира терапията с Торатах. В редки случаи прибавянето на Торатах към phenytoin може да изисква приспособяване дозата на phenytoin, за да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или спирането на phenytoin и carbamazepine в комбинираната терапия с Торатах може да изисква приспособяване на дозата на Торатах].

Приемането на Торатах не се влияе от храната.

#### **4.2.2. Допълваща терапия**

##### **4.2.2.1. Възрастни**

Терапията би трябвало да започне с 25-50 mg всяка вечер за една седмица. [Съобщено е за използване на по-ниска доза, но това не е изучавано системно]. Впоследствие за едноседмичен или двуседмичен интервал дозата би трябвало да се повиши с 25-50 [до 100] mg дневно и приемът да бъде в две отделни дози. Покачването на дозата би трябвало да се ръководи от клиничната картина. При някои пациенти може да се постигне ефект при дозиране един път дневно.

В клиничните опити най-ниската изследвана и ефективна доза, като допълваща терапия е била 200 mg. Следователно, това е считаната за минимално ефективна доза. Обикновената дневна доза е от 200 до 400 mg в два приема. Индивидуално пациентите могат да получат дози, достигащи до 1600 mg дневно.

[Тъй като Торатах се премахва от плазмата посредством диализа, допълнителна доза Торатах, равна на приблизително половината от дневната доза трябва да се приложи в деня на диализата. Допълнителната доза трябва да се приеме на разделени дози - в началото и след завършване на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да се различава според характеристиките на използваното диализно оборудване].

Тези дози се препоръчва да се прилагат на всички възрастни включително и на пациенти в напреднала възраст при положение, че няма съпътстващо бъбречно заболяване /виж 4.4. “Специални предупреждения и специални предпазни мерки”/.



#### 4.2.2.2. Деца на две години и по-големи

Препоръчаната обща доза Тораматх /topiramate/, като допълваща терапия, е приблизително от 5 до 9 mg/kg дневно, разделена на две дози. Дозирането би трябвало да започне от 25 mg или по-малко (базирани в диапазона от 1 до 3 mg/kg дневно) всяка вечер за първата седмица. След това дозата би трябвало да се повишава с едноседмичен или двуседмични интервали с 1 до 3 mg/kg дневно увеличение (приложени в две разделени дози) до достигане на оптимален клиничен отговор. Определената доза би трябвало да доведе до клиничен резултат.

Проучената дневна доза до 30 mg/kg обикновено има добра толерантност.

#### 4.3. Противопоказания

Хиперсензитивност към някои от компонентите на този продукт

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Лечението с антиепилептични продукти, включително и Тораматх/topiramate, следва да се прекрати постепенно, за да се сведе до минимум рискът от появата на по-чести припадъци. При клинични изпитвания с възрастни дозата е била намалявана със 100 mg седмично. При някои пациенти прекратяването на лечението е ставало и по-рязко, без това да доведе до появата на усложнения.

Основният път за елиминиране на непроменения topiramate и неговите метаболити е чрез бъбреците. Бъбречното елиминиране зависи от бъбречната функция и не зависи от възрастта. Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане може да се нуждаят от 10 до 15 дни за достигане на равновесни плазмени концентрации, докато при тези с нормална бъбречна функция са достатъчни 4 - 8 дни.

Както при всички пациенти, схемата на постепенно увеличаване на дозата следва да се определя от клиничната картина (например, контрол на припадъците, избягване появата на странични реакции), като се има предвид, че



при пациенти с бъбречно увреждане може да е необходимо по-продължително време за достигане на равновесни плазмени концентрации на всяка доза.

### **Нефролитиаза**

Някои пациенти, особено тези с предиспозиция към нефролитиаза, могат да бъдат с повишен риск за образуване на бъбречни камъни *и свързаните с това белези и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в слабините*. За намаляване на този риск се препоръчва адекватно приемане на течности.

Рисковите фактори за нефролитиаза са анамнестични данни за предшестващо формиране на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези фактори не може да бъде сигурен прогностичен белег за формиране на бъбречни камъни при лечение с Торатах. Освен това с повишен риск може да са и пациенти, лекуващи се с други лекарствени продукти, които биха могли да доведат до нефролитиаза.

### **Намалена чернодробна функция**

При пациенти с увреден черен дроб *topiramate* трябва да бъде прилаган с внимание, тъй като клирънсът на *topiramate* може да бъде намален.

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

За пациенти, приемащи Торатах *бе съобщен синдром , включващ остра миопия, свързана с вторична закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро развитие на намаляваща зрителна острота и/или очна болка. Данните от офталмологичните изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Мидриаза може да е налична или не. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарно изтичане, водещо до предно изместване на лещата и ириса, с вторична закритоъгълна глаукома. Обикновено симптомите се появяват през първия месец от началната терапия с Торатах. За разлика от първичната тесноъгълна глаукома, която е рядка при пациенти на възраст над 40 години, вторичната закритоъгълна глаукома, свързана с topiramate е наблюдавана също и при деца, освен при възрастни. Лечението включва прекъсване на ТОРАМАХ*



колкото се може по-бързо по преценка на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Обикновено тези мерки водят до намаляване на вътреочното налягане.

[Ако се остави без лечение, повишеното вътреочно налягане от всякаква етиология, може да доведе до сериозни последствия, включително перманентна загуба на зрението].

### **Хранителни добавки**

Диетичната хранителна добавка или повишеният хранителен прием би могло да се обмислят, ако пациентите губят тегло, докато приемат този лекарствен продукт.

### **4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия Влияние на ТОРАМАХ върху други антиепилептични лекарствени продукти**

Добавянето на Торатах в схемата на лечение с други антиепилептични средства (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, primidone) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации. Само при отделни пациенти, прибавянето на Торатах към фенитоин може да предизвика покачване на плазмената концентрация на последния. Това най-вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C8/9). Поради това, появата на токсични симптоми при пациенти лекувани с фенитоин трябва да бъде сигнал за проследяване на плазмените нива на фенитоин.

### **Влияние на други антиепилептични средства върху Торатах**

Фенитоин и карбамазепин снижават плазмената концентрация на Торатах. Добавянето или спирането на лечението с фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с Торатах може да наложи коригиране дозата на последния. Това следва да стане чрез постепенно увеличение според клиничния ефект. Добавянето или спирането на лечение с валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на Торатах и поради това не се налагат промени в дозировката му. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени по-долу.



АЕЛП, приложен едновременно с Торатах	Концентрация на АЕЛП	Концентрация на Торатах
Phenytoin	↔	↓
Carbamazepine (CBZ)	↔	↓
Valproic acid	↔	↔
Phenobarbital	↔	НП
Primidon	↔	НП

↔ - без ефект върху плазмените концентрации (< 15% промяна)

↔ - Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти

↓ - Плазмената концентрация се намалява

НП - Не е проучван

АЕЛП - Антиепилептичен лекарствен продукт

### Други лекарствени взаимодействия

**Дигоксин:** При проучване с еднократна дозировка площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12%, поради едновременното лечение с Торатах. Клиничното значение на това наблюдение не е определено. Когато към лечението се добави или се прекрати лечение с Торатах, трябва да се обърне внимание на рутинното проследяване на серумните нива на дигоксин.

[ЦНС-депресанти: Едновременното приложение на Торатах с алкохол или други депресанти на ЦНС не е оценявано в клинични проучвания. Не се препоръчва едновременното приложение на Торатах и алкохол или други депресанти на ЦНС].

**Орални контрацептиви:** Проучването на състоянието на пациентките, приемащи орални контрацептиви (комбинация от norethindrone плюс ethinyl estradiol) едновременно с Торатах, показва, че оралният клирънс на norethindrone не се повлиява значимо, но плазменият клирънс на естрогенния компонент значимо се ускорява. Това може да стане причина за намаляване на



ефекта от лечението с орални контрацептиви в ниска доза (например 20 µg). Пациентките, приемащи орални контрацептиви, би следвало да съобщават за всяка промяна в менструалния цикъл.

***Metformin:** Проучване, проведено върху здрави доброволци за взаимодействието лекарство-лекарство оценило равновесните нива на фармакокинетика на metformin и topiramate в плазмата, когато metformin е прилаган самостоятелно и когато metformin и topiramate са давани съвместно. Резултатите от проучването показаха, че средните  $C_{max}$  и средните  $AUC_{0-12h}$  са се увеличили съответно с 18% и 25%, докато средното  $CL/F$  е намаляло с 20%, когато metformin се прилага съвместно с topiramate. Topiramate не повлиява  $T_{max}$  на metformin. Клиничното значение на ефекта на topiramate върху фармакокинетиката на metformin не е ясно. Оралният плазмен клирънс на topiramate е намален, когато е приложен с metformin. Степента на промяна в клирънса е неясна. Клиничното значение на ефекта на metformin върху фармакокинетиката на topiramate не е ясно. Когато ТОРАМАХ се добави или приложението му се прекъсне, при пациенти на лечение с metformin, голямо внимание трябва да се обърне на рутинното мониториране на адекватния контрол на техния диабет.*

**Други:** Торатах, прилаган едновременно с други лекарства, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от формиране на бъбречни камъни и поради това при лечение с Торатах, подобни средства трябва да се избягват, тъй като физиологичната среда, която се създава, е с повишен риск за развитие на бъбречна калкулоза.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

Както и останалите антиепилептични лекарствени продукти, topiramate се оказва тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове topiramate преминава през плацентата.





Не са правени проучвания за ефекта на Торатах при бременни жени. Независимо от това Торатах трябва да се прилага при бременност, само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода.

Торипамате се екскретира в кърмата на плъхове. *Екскрецията на торипамате в човешката кърма не е оценявано с контролирани проучвания. Ограничените наблюдения върху пациентки предполага голяма екскреция на торипамате в кърмата.* Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали кърменето ще продължи или ще се прекрати лечението, като за това се взема предвид значението на лекарствения продукт за здравето на майката.

В пост-маркетинговия период са съобщени случаи на хипоспадия при новородени момчета, изложени интраутеринно на торипамате, с или без други антиконвулсанти. Причинната връзка обаче с торипамате не е била установена.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Както и останалите антиепилептични медикаменти, Торатах действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, световъртеж и други подобни симптоми. Тези иначе леки до умерени лекарствени реакции могат да се окажат потенциално опасни при шофиране или работа с машини, особено когато не се определи индивидуалната реакция на всеки пациент.

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

Съобщаваните лекарствени реакции са класифицирани с помощта на стандартния WHO - ART речник.

##### **4.8.1. Допълваща терапия клинични проучвания**

Тъй като Торатах най-често е прилаган в комбинация с други антиепилептични средства, трудно може да се посочи конкретен причинител за появата на тези нежелани реакции.



#### 4.8.1.1. Възрастни

В двойно сляпо клинично проучване, всяко от които включва краткотрайна схема на покачване на дозата са се проявили нежелани лекарствени реакции с честота по-голяма или равна на 5%. Наблюдавани са в по-висок процент при възрастните пациенти, третирани с toripamate в сравнение с плацебо групата и включват: сомнолентност, световъртеж, нервност, атаксия, умора, нарушения в психомоториката, абнормално зрение, променен мисловен процес (неспецифични симптоми), объркване, парестезии, диплопия, анорексия, нистагъм, гадене, намаляване на теглото, речеви проблеми, нарушения в концентрацията, вниманието, депресия, коремни болки, астения и проблеми в разположението на духа.

Нежелани лекарствени реакции, настъпили не много често, включват: промяна на вкуса, възбуда, проблеми в познанието, емоционална лабилност, координационни проблеми, абнормална походка, апатия, симптоми на психоза или психотични симптоми, агресивни реакции или поведение, левкопения и нефролитиаза. Изолирани случаи на тромбемболия също са били описани, въпреки че причинната връзка с лекарствения продукт не е била установена.

#### 4.8.1.2. Деца

В двойно сляпо клинично изпитване нежеланите лекарствени реакции, които се случват с честота около 5% и с по-висока честота на засягане при децата, лекувани с toripamate, от тези на плацебо групата, включват: сомнолентност, анорексия, умора, нервност, персонални разстройства, дефицит в концентрацията и вниманието, агресивни реакции, намаляване на тегло, абнормална походка, проблеми в разположението на духа, атаксия, повишена саливация, гадене, затруднения в запаметяването, хиперкинезия, замаяност, речеви нарушения, свързани с речеви проблеми и парестезия.

Нежелани лекарствени реакции, настъпили не много често, но свързани за потенциално свързани с лекарствения продукт включват емоционална



лабилност, неспокойствие, апатия, когнитивни проблеми, забавяне в психомоториката, объркване, халюцинации, депресии и левкопения.

#### 4.8.2. Постмаркетингов и друг опит

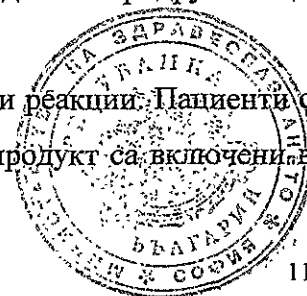
Получени са съобщения за повишение на чернодробните показатели при пациенти, получаващи TORAMAX самостоятелно или съвместно с други лекарствени продукти. Получени са изолирани съобщения за хепатит и чернодробна недостатъчност, появяващи се при пациенти, приемащи много лекарства, докато са били лекувани с TORAMAX.

Табл. 1 Честота на нежеланите реакции при лечение на възрастни при плацебо - контролирани, Add-On опити (а в) (> 10% от препоръчаните дозови граници на toriamate)

Органи и системи / Нежелани реакции	Торатах Доза (мг/ден)		
	Плацебо (N=291)	200-400 (N=183)	600-1 000 (N=414)
<b>Организмът като цяло - Общи заболявания</b>			
Умора	13.4	14.8	29.7
<b>ЦНС и Периферна нервна с-ма</b>			
Световъртеж	15.1	24.6	32.1
Атаксия	6.5	15.8	14.5
Речеви проблеми	2.1	13.1	11.4
Парестезии	3.8	10.9	19.1
<b>Психиатрични разстройства</b>			
Сомнолентност	12.0	29.0	27.8
Нервност	6.2	16.4	19.3
Нарушена психомоторика	2.4	12.6	20.8
Нарушения на паметта	3.1	12.0	14.5
Объркване	5.2	11.5	13.8
Анорексия	4.5	10.4	12.3
<b>Очни разстройства</b>			
Абнормално зрение	2.4	12.6	10.1
Диплопия	5.5	10.4	10.4

а Пациентите в тези add-on опити са приемали 1 до 2 придружаващи антиепилептични лекарства освен Торатах или плацебо.

в Равностойно представяне процента на пациенти с нежелани реакции. Пациенти с проява на повече от една нежелана реакция към лекарствения продукт са включени в повече от една категория на нежеланите реакции.



**Табл. 2 Честота на нежеланите реакции при лечение на възрастни при плацебо - контролирани, Add - on опити (а в) (>1% и < 10% от препоръчаните дозови граници на topiramate)**

Органи и системи / Нежелани лекарствени реакции	Торатах доза mg/дн		
	Плацебо (N=291)	200-400 (N=183)	600 - 1.000 (N=414)
<b>Организмът като цяло - Общи разстройства</b>			
Астения	1.0	6.0	3.1
Болки в гърба	4.1	5.5	2.9
Болки в гърдите	3.4	3.8	2.4
Грипоподобни симптоми	2.4	3.3	3.6
Болки в краката	1.7	2.2	3.6
Алергия	1.0	1.6	2.9
Едем	1.4	1.6	1.0
Зачервяване	1.4	1.6	0.7
Телесна миризма	0.0	1.1	0.0
Крампи	0.0	1.1	0.5
<b>Разстройства на периферната и ЦНС</b>			
Нистагъм	6.9	9.8	11.1
Езикови проблеми	1.0	6.0	10.4
Тремор	6.2	8.7	8.9
Разстройство в координация	1.7	3.8	3.6
Абнормална походка	1.4	2.7	2.2
Хипоастезия	0.7	2.2	1.2
Тикове	1.0	2.2	2.2
Ступор	0.0	1.6	1.2
Вертиго	1.0	1.1	1.7
<b>Гастроинтестинални разстройства</b>			
Гадене	8.2	9.8	12.1
Диспепсия	6.2	7.1	6.3
Коремни болки	3.8	6.0	7.0
Запек	2.4	3.8	3.4
Гастроентерити	1.4	2.2	1.0
Сухота в устата	0.7	1.6	3.9
Неспецифични разстройства	0.3	1.1	0.0
Гингивити	0.3	1.1	1.2
<b>Разстройства в слуха и вестибуларни нарушения</b>			
Намаление в слуха	0.7	1.6	1.2
<b>Метаболитни и хранителни разстройства</b>			
Намаляване на тегло	3.1	9.3	12.8
<b>Мускулно - скелетни разстройства</b>			
Миалгия	0.7	1.6	1.7
Скелетни болки	0.0	1.1	0.0



**Табл. 2 (продължение) Честота на нежеланите реакции при лечение на възрастни при плацебо - контролирани, Add - on опити (а в) (>1% и < 10% от препоръчаните дозови граници на toripamate)**

Органи и системи / Нежелани лекарствени реакции	Торатах доза мг/дн		
	Плацебо (N=291)	200-400 (N=183)	600 - 1.000 (N=414)
<b>Разстройства свързани с кръвта и коагулацията</b>			
Епистаксис	1.4	2.2	0.7
Зачервяване	0.7	1.1	0.0
<b>Психиатрични разстройства</b>			
Нарушение в концентрацията/ вниманието	1.7	6.0	14.5
Депресия	4.8	5.5	13.0
Проблеми в настроението	2.1	3.8	9.2
Тревожност	2.1	3.3	3.4
Агресивни реакции	1.7	2.7	2.9
Лабилност	1.4	2.7	2.7
Проблеми с познанието	1.0	2.7	2.9
Разстройство на либидото	0.7	1.6	0.2
Апатия	0.7	1.1	3.1
Деперсонализация	0.7	1.1	2.2
<b>Разстройства на червения кръвен ред</b>			
Анемия	1.0	1.1	0.5
<b>Репродуктивни разстройства - жени</b>			
	N=93	N=57	N=128
Болки в гърдите	2.2	3.5	0.0
Аменорея	1.1	1.8	1.6
Менорагия	0.0	1.8	0.8
Менструални разстройства	1.1	1.8	0.8
<b>Репродуктивни разстройства - мъже</b>			
	N=198	N=126	N=286
Заболявания на простатата	0.5	2.4	0.0
<b>Разстройства на резистентността на организма</b>			
Инфекции	1.0	1.6	0.7
Вирусни инфекции	1.4	1.6	0.5
Монилиаза	0.3	1.1	0.0
<b>Разстройства на дихателната система</b>			
Ринити	5.8	6.6	6.3
Фарингити	2.1	6.0	3.1
Синуити	4.1	4.9	4.9
Диспнея	1.0		



**Табл. 2 (продължение) Честота на нежеланите реакции при лечение на възрастни при плацебо - контролирани, Add - on опити (а в) (>1% и < 10% от препоръчаните дозови граници на topiramate)**

Органи и системи / Нежелани лекарствени реакции	Торатах доза mg/дн		
	Плацебо (N=291)	200-400 (N=183)	600-1.000 (N=414)
<b>Кожни и добавени разстройства</b>			
Кожни заболявания	0.3	1.6	0.7
Еритематозни обриви	0.3	1.1	0.2
Повишено изпотяване	0.3	1.1	0.5
<b>Разстройства в чувствителността</b>			
Вкусови перверзии	0.0	1.6	3.9
<b>Разстройства в уринарната система</b>			
Инфекции в уринарен тракт	0.7	2.2	2.9
Хематурия	0.7	1.6	0.5
Задръжка на урина	0.3	1.6	1.4
Често болезнено уриниране	0.7	1.1	2.4
Промени в урината	0.0	1.1	0.5
<b>Разстройства в белия кръвен ред и PЕС</b>			
Левкопения	0.7	1.6	1.2

а Пациентите в тези add-on опити са приемали 1 или 2 придружаващи антиепилептични лекарства освен Торатах или плацебо.

в Равностойно представяне процента на пациенти с нежелани реакции. Пациенти с проява на повече от една нежелана реакция към медикамента са включени в повече от една категория на страничните реакции.



**Табл. 3 Честота (%) на нежеланите реакции при плацебо – контролирани проучвания, Add - on опити при деца (<16 годишна възраст) (а в)**

<b>Органи и системи / Нежелани реакции</b>	<b>Плацебо (N=101)</b>	<b>Topiramate (N=98)</b>
<b>Организма като цяло -Общи разстройства</b>		
Умора	5.0	16.3
Увреждане	12.9	14.3
<b>Психиатрични разстройства</b>		
Сомнолентност	15.8	25.5
Анорексия	14.9	24.5
Нервност	6.9	14.3
Персонални разстройства/ поведенчески проблеми	8.9	11.2
Дефицит при концентрацията/ вниманието	2.0	10.2
<b>Разстройства на дихателната с-ма</b>		
Инф. на ГДП	36.6	36.7



Табл. 4. Честота (%) на нежелани реакции при плацебо - контролирани, Add - on опити (а в) Клинични проучвания при деца (<16годишни)

Органи и системи / нежелани лекарствени реакции	Placebo (N=101)	Topiramate (N=98)
<b>Организмът като цяло - общи разстройства</b>		
Алергични реакции	1.0	2.0
Болки в гърба	0.0	1.0
Нездрав вид	0.0	1.0
<b>Кардиоваскуларни разстройства</b>		
Хипертензия	0.0	1.0
<b>Централна и периферна НС – разстройства</b>		
Абнормална походка	5.0	8.2
Атаксия	2.0	6.1
Хиперкинезия	4.0	5.1
Главозамайване	2.0	4.1
Говорни разстройства/ проблеми свързани с говора	2.0	4.1
Конвулсии-влошаване	3.0	3.1
Хипорефлексия	0.0	2.0
Конвулсии - Grand Mal	0.0	1.0
Фекална инконтиненция	0.0	1.0
Парестезии	0.0	1.0
<b>Разстройства- гастроинтестинална с-ма</b>		
Гадене	5.0	6.1
Повишена саливация	4.0	6.1
Констипация	4.0	5.1
Гастроентерит	2.0	3.1
Дисфагия	0.0	1.0
Флатуленция	0.0	1.0
ГЕР	0.0	1.0
Глосит	0.0	1.0
Хиперплазия на венците	0.0	1.0
<b>Сърдечни и ритъмни разстройства</b>		
Брадикардия	0.0	1.0
<b>Метаболитни /хранителни разстройства</b>		
Отслабване	1.0	9.2
Жажда	1.0	2.0
Хипогликемия	0.0	1.0
Напълняване	0.0	1.0
<b>Разстройства на кръвоносната система и коагулацията</b>		
Пурпура	4.0	8.2
Елистаксис	1.0	4.1
Хематом	0.0	1.0
Увеличение на протромбиновото време	0.0	
Тромбоцитопения	0.0	
<b>Психиатрични разстройства</b>		
Агресивни реакции	4.0	
Безсъние	6.9	





**Табл. 4. (Продължение) Честота (%) на нежелани реакции при плацебо - контролирани, Add - on опити (а в) Клинични проучвания при деца (<16годишни)**

<b>Органи и системи / Нежелани лекарствени реакции</b>	<b>Placebo (N=101)</b>	<b>Topiramate (N=98)</b>
Проблеми с настроението	6.9	7.1
Затруднения в паметта	0.0	5.1
Емоционална лабилност	5.0	5.1
Объркване	3.0	4.1
Забавена психомоторика	2.0	3.1
Повишен апетит	0.0	1.0
Неврози	0.0	1.0
<b>Репродуктивни разстройства-жени</b>		
Бяло течение от влагалището	0.0	2.3
<b>Разстройства в резистентността</b>		
Вирусни инфекции	3.0	7.1
Инфекции	3.0	3.1
<b>Разстройства в дихателната система</b>		
Пневмония	1.0	5.1
Респираторни разстройства	0.0	1.0
<b>Кожни и добавени разстройства</b>		
Кожни заболявания	2.0	3.1
Алопеция	1.0	2.0
Дерматити	0.0	2.0
Хипертрихоза	1.0	2.0
Еритематозни обриви	0.0	2.0
Екзема	0.0	1.0
Себорея	0.0	1.0
Промени в цвета на кожата	0.0	1.0
<b>Разстройства в уринарната система</b>		
Инконтиненция	2.0	4.1
Ноктурия	0.0	1.0
<b>Разстройства на зрението</b>		
Очни абнормалитети	1.0	2.0
Абнормално зрение	1.0	2.0
Диплопия	0.0	1.0
Абнормално сълъзене	0.0	1.0
Миопия	0.0	1.0
<b>Разстройства на белия кръвен ред и PЕС</b>		
Левкопения	0.0	2.0

а Пациентите в тези add-on опити са приемали 1 или 2 придружаващи антиепилептични лекарства освен Торатах или плацебо.

в Равностойно представяне процента на пациенти с нежелани реакции. Пациенти с проява на повече от една нежелана реакция към медикамента и могат да бъдат включени в повече от една категория на нежеланите реакции.



## 4.9. Предозиране

### *Белези и симптоми*

Съобщено е за поглъщане на количество между 6 и 40 g topiramate от няколко пациента. Белезите и симптомите включват: главоболие, тревожност, сънливост, летаргия, метаболитна ацидоза и хипокалиемия. Клиничните усложнения не са тежки. Всички пациенти са се възстановили.

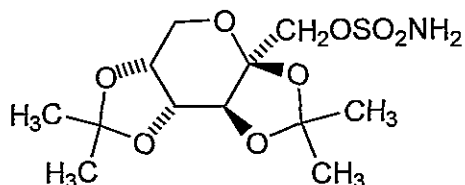
Пациент, погълнал доза изчислена между 96 и 110 g topiramate бил приет в болница в кома, продължила 20-24 часа и последвана от пълно възстановяване след 3-4 дни.

### *Лечение*

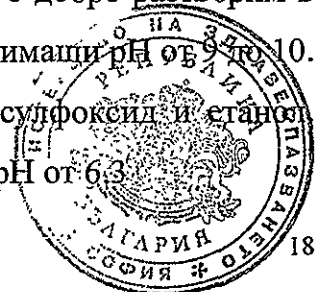
Показани са общи възстановителни мерки и опит за евакуиране от гастроинтестиналния тракт на погълнатия лекарствен продукт чрез стомашен лаваж или активен въглен. Хемодиализата се оказва ефективно средство за премахване на topiramate от тялото. Пациентите е необходимо да бъдат добре хидратирани.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Торатах е нов антиепилептичен препарат и е класифициран химически като 2,3:4,5-bis-O-(1-methylthylidene)-T-fructopyranosesulfamat. Емпиричната формула е C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S. Молекулното тегло е 339.36. Структурната формула е:



Торатах е бял кристален прах с горчив вкус. Торатах е добре разтворим в алкални разтвори, съдържащи Na-фосфат и Na-хидроксид и имащи рН от 8 до 10. Той е свободно разтворим в ацетон, хлороформ, диметилсулфоксид и етанол. Разтворимостта във вода е 9.8мг/мл. Той насища разтвора с рН от 6.3.



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Торатах е ново антиепилептично средство класифицирано като сулфамат-субституиран монозахарид. [Точният механизъм, по който toripamate проявява противогърчовия си ефект е неизвестен]. Електрофизиологичните и биохимичните проучвания върху култивирани неврони, показват че антиепилептичната активност на Торатах вероятно се определя от три основни свойства.

Акционните потенциали, предизвикани многократно при продължителна деполяризация на невроните, се блокират от Торатах в зависимост от времето, което предполага блокиране на натриевите канали, зависещо от състоянието. Торатах повишава честотата, с която Н-аминобутирата (GABA) активира GABA A рецепторите и засилва способността на GABA да индуцира поток от хлорни йони в невроните. Това предполага, че Торатах потенцира активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се постига от флумазенил - бензодиазепинов антагонист. Също така Торатах не повишава продължителността на отваряне на канала, диференцирайки Торатах от барбитуратите, като модулира GABA A рецепторите.

Тъй като антиепилептичният профил на Торатах подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABA A рецептори. Торатах антагонизира способността на кайната да активира кайнат/AMPA (С-амино-3-хидрокси-5-метил-изоксазол-4 пропионова киселина), подтип на есцилаторните аминокиселини (глутамат) рецептори, но няма видим ефект върху активността на рецепторния N-метил-D-аспартат (NMDA) подтип. Тези ефекти на Торатах са в зависимост от концентрацията в диапазона от 1  $\mu\text{M}$  до 200  $\mu\text{M}$ , с минимална активност, наблюдавана от 1  $\mu\text{M}$  до 10  $\mu\text{M}$ .

Освен това, Торатах потиска някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слаб отколкото наблюдавания при ацетзоламид, известен инхибитор на карбоанхидразата и не се приема като основен компонент на антиепилептичната активност на Торатах.



При изследване на животни Торатах показва антиконвулсивна активност при плъхове и мишки, изследвани с максимален електрошоков пристъп (MES) и е ефективен при гризачи с епилепсия, които включват тонични и absence-подобни пристъпи в епилептични плъхове (SER) и тонични и клонични пристъпи, индуцирани при плъхове посредством възбудена амигдалоидна или глобална исхемия. Торатах е слабо-ефективен при блокирането на клоничните пристъпи индуцирани от GABA A рецепторния антагонист пентилентетразол.

Изследванията при мишки, приемащи Торатах като допълваща терапия плюс карбамазепин или фенobarбитал, показват синергична антиконвулсивна активност, докато комбинацията с фенитоин показва адитивна антиконвулсивна активност. При прецизно проведени add-on опити не е демонстрирана връзка между плазмената концентрация на Торатах и неговата клинична ефективност. Няма доказателства за толеранс, демонстриран при човека.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Таблетките и капсулите са биоеквивалентни.

Фармакокинетичният профил на Торатах, сравнен с други антиепилептични средства, показва дълъг плазмен полуживот, линейна фармакокинетика, преобладаващ бъбречен клирънс, значителна липса на свързани протеини и липса на клинично свързани активни метаболити. Торатах не е силен индуктор на лекарствено метаболизиращите ензими. Може да се приема, без да се обръща внимание на храненето и рутинното проследяване на плазмените концентрации на Торатах не е необходимо. В клиничните изследвания не се намери последователна връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите реакции.

Торатах се резорбира бързо и лесно. Следвайки оралния прием на 100 мг Торатах при здрави хора, средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) от 1.5 микрогр/мл се достига в рамките на 2 до 3 часа ( $T_{max}$ ). Проучванията върху радиоактивността в урина показват, че средната степен на резорбция при доза 100 мг маркиран  $^{14}C$  Toripamate е не по-малко от 81%. Не се наблюдава клинично значим ефект на храната върху бионаличността на Toripamate. Обикновено 13-



17% от Topiramate се свързват с плазмените протеини. Ниският капацитет на свързване на Topiramate с еритроцитите показва насищане на плазмената концентрация от 4 микрогр/мл. Обемът на разпределение варира обратно пропорционално на дозата. Средният обем на разпределение е 0.55-0.8 л/кг за единична доза от 100 до 1200 мг. Обемът на разпределение зависи от пола. Стойностите при жените са 50 % от тези при мъжете и това се свързва с високия процент на мастите при жените.

Topiramate не се метаболизира в голяма степен (~20%) при здрави доброволци. Topiramate се метаболизира до 50% при пациенти, приемащи антиепилептична терапия с известни индуктори на лекарствено метаболизиращи ензими. Шест метаболита са формирани, чрез хидроксилиране, хидролиза и глюкоронидация. Те са били изолирани характеризирани и идентифицирани от плазмата, урината и фекалиите при хора. Всеки метаболит представлява по-малко от 3% от тотално радиоактивно екскретирани след прием на <sup>14</sup>C-Topiramate. Два метаболита, които запазват почти напълно структурата на Topiramate са изследвани и е установено, че имат слаба или нямат никаква антиконвулсивна активност.

При хора основният път на елиминиране на непроменения Topiramate и неговите метаболити е чрез бъбреците - не по-малко от 81% за доза. Приблизително 66% от дозата на <sup>14</sup>C-Topiramate е била екскретирана непроменена в урината за 4 дни. Следвайки дозиране два пъти на ден с 50мг 100мг Topiramate, средният бъбречен клирънс е приблизително 18 мл/мин и 17 мл/мин респективно. Има данни за тубуларна бъбречна реабсорбция на Topiramate. Това се подкрепя от изследвания при плъхове, където Topiramate е бил даван съвместно с пробенецид и е забелязано значително повишаване на бъбречния клирънс на Topiramate. Общият плазмен клирънс е от 20 до 30 мл/мин при орално приложение. Topiramate е с ниска вариабилност по отношение на плазмените концентрации при различните индивиди, поради което има предвидима фармакокинетична характеристика. Фармакокинетиката на Topiramate има линейна характеристика, като плазменният клирънс остава постоянен и повърхността под кривата на плазмената концентрация нараства



пропорционално с увеличение на дозата и диапазона от 100 до 400 мг еднократна перорална доза при здрави доброволци. При пациенти с нормална бъбречна функция може да изминат 4 до 8 дни до постигане на равновесно ниво на плазмените концентрации. Средната  $C_{max}$  след многократно приемане на оралната доза от 100 мг два пъти дневно при здрави доброволци е 6.76 микрогр/мл. След прилагане на многократни дози от 50 и 100 мг Topiramate два пъти дневно средното плазмено време на полуетиминиране е 21 часа.

Придружаващият множествен дозов прием на Topiramate от 100 до 400 мг два пъти дневно с фенитоин или карбамазепин показват пропорционални дозови повишения в плазмените концентрации на Topiramate.

Плазменият и бъбречен клирънс на Topiramate намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция ( $CL_{CR} < 60$  ml/min), а плазменият клирънс на Topiramate намалява при пациенти в крайния стадий на бъбречното заболяване. Като резултат, високото равновесно ниво на плазмената концентрация на Topiramate беше очаквано при дадената доза при пациенти с увредени бъбреци в сравнение с такива с нормална бъбречна функция. Topiramate активно се отстранява от плазмата чрез хемодиализа.

Плазменият клирънс на Topiramate намалява при пациенти с умерено до тежко увреждане на черния дроб.

Плазменият клирънс на Topiramate остава непроменен при хора в напреднала възраст, ако няма основно бъбречно заболяване.

### **Фармакокинетика при деца до 12 годишна възраст**

Фармакинетиката на Topiramate при деца е както при възрастни, приемащи add-on терапия - линейна с клирънс, независими от дозата и равновесна плазмена концентрация, повишаваща се пропорционално на дозата. Децата обаче имат висок клирънс и къс полуживот на елиминиране. Следователно плазмената концентрация на Topiramate за същата мг/кг доза може да бъде по-ниска при деца сравнена с възрастни. Както при възрастни, черендробните ензими индуцират намаляване на равновесната плазмена концентрация на антиепилептичните лекарства.



### 5.3. Предклинични данни

Острото и продължително третиране на мишки, плъхове, кучета и зайци с Topiramate се понася добре. Хиперплазията на стомашните епителни клетки беше наблюдавана само при гризачи и плъхове. Тя претърпя обратно развитие след девет седмици без лечение. Туморите на гладката мускулатура в пикочния мехур бяха наблюдавани само при мишки (перорална доза до 300 мг/кг за 21 месеца) и появянето им е уникално за вида. Докато при хора няма съответни изследвания с подобни клинични модели. По тази причина не могат да се правят клинични паралели. Няма подобни открития, които да се срещат при плъхове при изследване на канцерогенността с орална доза до 120 мг/кг за 24 месеца. Други токсикологични и патологични ефекти на Topiramate, които бяха забелязани при тези изследвания могат да бъдат свързани със слаба индукция от лекарствено метаболизиращите ензими или със слаба карбоанхидразна инхибиция.

Въпреки майчината и бащина интоксикация от 8 мг/кг/дн, няма ефект върху фертилитета, който да е наблюдаван върху мъжки и женски плъхове с до 100 мг/кг/дн.

Както и други антиепилептични средства, и Topiramate има тератогенен ефект при мишки, плъхове и зайци. При мишки теглото на новородени и осфикацията на скелета, свързани с майчината токсичност са били редуцирани при 500 мг/кг/дн. Цяла поредица от фетални малформации при мишки е била намалена за всички лекарствено третирани групи - 20,100 и 500мг/кг/дн. Няма изразена дозо-зависимост при появата на малформации, като се предполага, че са възникнали в резултат и на други фактори, освен тератогенните.

При плъхове дозо-зависима майчина и ембрио-фетална токсичност (редуцирано фетално тегло и/или осфикация на скелета) са наблюдавани при по-малко от 20 мг/кг/дн и с тератогенен ефект (дефекти на крайници и пръсти) до 400 мг/кг/дн и нагоре. При зайци дозо -зависима майчина токсичност е наблюдавана до 10 мг/кг/дн, с ембрио-фетална токсичност (повишен леталитет) до 35 мг/кг/дн и тератогенен ефект (малформации на ребрата и прешлените) до 120 мг/кг/дн.



Тератогенни ефекти се наблюдават при плъхове и зайци. Те са подобни на тези наблюдавани при инхибиторите на карбоанхидразата, които не са свързани с малформации при хората. Ефектът върху растежа се проявява и с по-ниско тегло при раждане и по време на лактацията на малките плъхчета на женските плъхове, третирани с 20 до 100 мг/кг/дн по време на гестацията и лактацията. При плъхове Topiramate преминава през плацентната бариера.

При набор от изследвания за мутагенност *in vivo* и *in vitro* Topiramate не е показал генно токсичен потенциал.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Помощни вещества

Торатах таблетките съдържат следните неактивни съставни елементи

Lactose Monohydrate, EP	Microcrystallin Cellulosae, EP
Pregelatinized Starch (Modified), EP	Sodium Starch Glycolate EP
Pregelatinized Starch, EP	Magnesium Stearate, EP
Purified Water	OPADRY White, Yellow, Pink, Red
Carnauba Wax, EP	

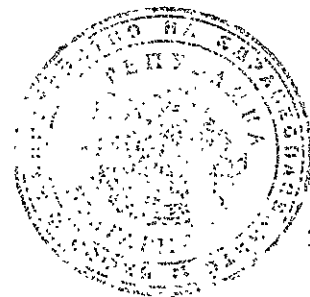
Торатах капсула съдържа следните помощни вещества:

#### Покрити топчета

Sugar Spheres USP-NF  
Povidone EP  
Cellulosae Acetate USP-NF

#### Желатинови капсули

Gelatin  
Titanium Dioxide (за бялото матово тяло)  
Черно фармацевтично мастило





## 6.2. Несъвместимости

Не са известни

## 6.3. Срок на годност

36 месеца за таблетки

36 месеца за капсули

## 6.4. Условия за съхранение

Складиране под 25°C и предпазване от влага.

## 6.5. Данни за опаковката

Блистери от 28 или 56 таблетки, като всеки блистер е опакован с алуминиево фолио и е поставен в опаковка, защитен от влага.

Шишенца, съдържащи 60 капсули.

## 6.6. Препоръки за употреба

Няма

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

CILAG AG

Hochsstrasse 201, CH – 8205 Schaffhausen, Switzerland

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

ТОРАМАХ *капсули* 15 mg - 20000682

ТОРАМАХ *капсули* 25 mg - 20000683

ТОРАМАХ *таблетки* 25 mg – 9800312

ТОРАМАХ *таблетки* 50 mg – 9800314

ТОРАМАХ *таблетки* 100 mg – 9800313

ТОРАМАХ *таблетки* 200 mg - 9800311



## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

ТОРАМАХ *таблетки* – 29.10.1998

ТОРАМАХ *капсули* – 17.11.2000

## **10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

м. август 2001 год.

