

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Топирамат Тева (Topiramate Teva) 25 mg филмирани таблетки
Топирамат Тева (Topiramate Teva) 50 mg филмирани таблетки
Топирамат Тева (Topiramate Teva) 100 mg филмирани таблетки
Топирамат Тева (Topiramate Teva) 200 mg филмирани таблетки
Топирамат Тева (Topiramate Teva) 300 mg филмирани таблетки
Топирамат Тева (Topiramate Teva) 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg и 400 mg топирамат (*topiramate*).

Помощни вещества:

25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 28,5 mg лактоза.

50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 21,14 mg лактоза.

100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 42,28 mg лактоза.

200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 84,55 mg лактоза и 0,060 mg червен АС лак (E129).

300 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 128,83 mg лактоза.

400 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 169,1 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

25 mg: Бяла до почти бяла, филмирана капсуловидна таблетка с гравирен надпис "T25" от едната страна и гладка от другата.

50 mg: Светло жълта, филмирана капсуловидна таблетка с делителна черта и гравирен надпис "T" и "50" от едната страна и гладка от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

100 mg: Жълта, филмирана, капсуловидна таблетка с делителна черта и гравирен надпис "T" и "100" от едната страна и гладка от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

200 mg: Розова (с цвят на съомга), филмирана, капсуловидна таблетка с делителна черта и гравирен надпис "T" и "200" от едната страна и гладка от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

300 mg: Бяла до почти бяла, филмирана, капсуловидна таблетка с делителна черта и гравирен надпис "T" и "300" от едната страна и гладка от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

400 mg: Бяла до почти бяла, филмирана, капсуловидна таблетка с делителна черта и гравирен надпис "T" и "400" от едната страна и гладка от другата.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст: като допълнителна терапия за пациенти с епилепсия и парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст: за монотерапия при пациенти с начало на епилепсия с парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни: втора линия терапия за профилактика на мигренозни пристъпи (не е предназначен за лечение на острия пристъп).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За оптимален контрол на гърчовата симптоматика при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години се препоръчва терапията да бъде започната с ниска доза и постепенно дозата да се повишава до достигане на ефективна доза, за да се избегнат дозо-зависимите нежелани ефекти. За оптимизиране на лечението с Топирамат Тева не е необходимо изчисляване на плазмените нива. За дози, които не са осъществими (практични) с този лекарствен продукт са налични други концентрации на този продукт или други лекарствени форми и продукти.

Начин на приложение

Таблетките не трябва да се смачкват, тъй като са горчиви на вкус. Топирамат Тева може да се приема с или без храна, с достатъчно количество течност.

Монотерапия за възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст

Лечението трябва да започне с доза от 25 mg всяка вечер в продължение на една седмица. Дозата трябва да се повишава на 1- или 2-седмични интервали с повишение от 25 или 50 mg дневно, прилагано в две еднакви дози. Ако пациентът не е в състояние да понесе предложената схема на повишаване на дозата, може да се използват по-малки повишения или по-дълги интервали между повишаванията на дозата. Повишаването на дозата трябва да е съобразено с клиничната картина.

Препоръчваната начална прицелна доза за монотерапия с Топирамат Тева при възрастни е 100 mg дневно, а максималната препоръчвана дневна доза е 400 mg.

При прекратяване приема на съпътстващи антиепилептични лекарства с цел преминаване на монотерапия с Топирамат Тева би трябвало да се обърне внимание на възможните ефекти от тяхното спиране върху контрола на припадъците. Ако безопасността на пациента не налага бързо прекратяване на друга съпътстваща антиепилептична терапия, се препоръчва постепенно намаляване на дозите на съпътстващата терапия с 1/3 на всеки две седмици.

Когато лекарствата-индуктори на ензими са спрени, нивата на топирамат се повишават. Ако има клинични показания, може да се наложи намаляване на дозата на топирамат.

Тези препоръки за дозиране са валидни за всички възрастни пациенти, включително и тези в старческа възраст, при отсъствие на придружаващо бъбречно заболяване (вж. точка 4.4).

Допълнителна терапия за възрастни и юноши на и над 12 годишна възраст

Лечението трябва да започне с доза от 25 или 50 mg топирамат всяка вечер в продължение на една седмица. Общата дневна доза в този случай трябва да се увеличава с повишения от 25 mg–50 mg на интервали от една или две седмици и трябва да се приема в две отделни дози. Ако пациентът не е в състояние да толерира такъв режим на повишаване на дозата, може да се използват по-ниски повишавания или по-дълги интервали между отделните увеличавания на дозата.

Повишаването на дозата се ръководи от клиничната картина.

Минималната ефективна доза, давана по време на клинични изпитвания като допълнителна терапия беше 200 mg дневно. Затова се счита че това е минималната ефективна доза. Обичайната дневна доза е 200 mg до 400 mg в две отделни дози. Някои пациенти достигат



максимална ефикасност с еднократна дневна доза. Някои пациенти може да се нуждаят от максималната дневна доза от 800 mg.

Лечение за мигрена при възрастни

Дозата се титрира постепенно, като се започва от 25 mg вечер в продължение на една седмица. След това дозата може да бъде повишена с увеличения от 25 mg дневно, прилагано на интервали от по една седмица. Ако пациентът не е в състояние да понесе този режим на повишаване на дозата, може да се използват по-дълги интервали между отделните повишавания на дозата.

Препоръчваната дневна доза на Топирамат Тева като лечение за профилактика на мигренозното главоболие е 100 mg дневно, прилагано в две отделни дози. Някои пациенти може да получат облекчение от обща дневна доза от 50 mg дневно. При прилагане на дози по-високи от 100 mg дневно не се наблюдават допълнителни благоприятни ефекти. Дозата и скоростта на титрация трябва да се съобразяват с клиничните резултати.

За профилактичното лечение на мигрена липсват данни по отношение на ефикасност и безопасност при употреба за период по-дълъг от шест месеца.

Пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане

При пациенти с умерено тежко (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и тежко (креатининов клирънс <30 ml/min) бъбречно увреждане, се препоръчва да се започне с половината от обичайната дневна доза и да се увеличава с по-малки стъпки и с по-бавна скорост отколкото е обичайно. Както при всички пациенти, схемата на титриране на дозата трябва да се съобразява с клиничния резултат, като се има предвид, че за достигане на стационарно състояние (*steady-state*) след всяка промяна на дозата при пациентите с бъбречно увреждане може да е необходим по-дълъг период от време. При пациентите с умерено тежко и тежко бъбречно увреждане, за достигане на *steady-state* концентрации може да са необходими 10 до 15 дни, за разлика от пациентите с нормална бъбречна функция, за които този период е 4 до 8 дни.

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

Пациенти на хемодиализа

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата посредством хемодиализа, в дните на диализа на пациентите трябва да се прилага допълнителна доза топирамат, еквивалентна приблизително на половината от препоръчаната дневна доза. Допълнителната доза трябва да се дава в два отделни приема, в началото и при завършване на хемодиализата. Допълнителната доза топирамат се определя в зависимост от характеристиките и вида на диализата и използваната апаратура. Подобно на други пациенти, титрирането на дозата се провежда в зависимост от клиничния отговор (напр. контрол на гърчовете, избягване на нежеланите ефекти).

Спиране на лечението

Антиепилептичните средства, включително топирамат трябва да бъдат спирани постепенно, с оглед да се минимизира вероятността за увеличаване честотата на гърчовете. По време на клинични изпитвания дозите бяха намалявани с 50-100 mg дневно на интервали от една седмица. При някои пациенти понижаването на дозата беше ускорено без усложнения.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към Топирамат Тева 200 mg: алура червено АС лак или някое от помощните вещества.

Лечение за профилактика на мигрена: по време на бременност и при жени с детороден потенциал, ако не използват ефективен метод за контрацепция. Появата на гърчове по време на бременност представлява сериозен риск за майката и детето.



предотвратяването на гърчовата симптоматика посредством топирамат при условие, че се дава за точната индикация, надделява над риска от малформации. Предотвратяването на мигренозните пристъпи обаче не оправдава риска от малформации. Следователно, в показанието си за профилактика на мигренозни пристъпи Топирамат Тева е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, ако не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Основният път за елиминиране на топирамат и неговите метаболити е през бъбреците. Затова при пациенти с умерено тежко или тежко бъбречно увреждане е необходимо внимание. Поради забавената елиминация може да се развие натрупване и да отнеме повече време от обичайното за постигане на стационарно състояние. Титрирането на дозата може да се провежда с по-ниска скорост от обичайната (вж. т.4.2).

Употреба при деца

Информацията за употребата на този лекарствен продукт при деца под 12 годишна възраст е ограничена.

Хидратация

Адекватната хидратация по време на употребата на Топирамат Тева е важна. Хидратацията може да намали риска от развитие на нефролитиаза (виж по-долу). Лечението с Топирамат Тева може да намали изпотяването главно при децата. Някои дейности като физическите упражнения или излагането на по-висока температура, докато се прилага топирамат може да повишат риска от развитие на свързани с топлината нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Нефролитиаза

Налице е повишен риск от формиране на бъбречни камъни и свързаните с това признаци и симптоми като бъбречна колика, болка в бъбреците или лумбалната област, особено при пациенти с предразположение за нефролитиаза.

Рисковите фактори за нефролитиаза включват предходно формиране на бъбречни камъчета, фамилен анамнез за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези рискови фактори обаче не може категорично да предскаже формирането на бъбречни камъни по време на лечението с Топирамат Тева. Когато Топирамат Тева се използва едновременно с други лекарства предразполагащи към нефролитиаза (ацетазоламид, триамтерен, витамин С > 2 g/дневно) може да повиши риска от развитие на нефролитиаза. По време на употребата на Топирамат Тева трябва да се избягват лекарства подобни на изброените, както и кетогенна диета, тъй като те може да създадат физиологични обстоятелства, които повишават риска от формиране на камъни в бъбреците.

Понижаване на чернодробната функция

При пациенти с чернодробно увреждане Топирамат Тева трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като клирънсът на топирамат може да е намален.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

При пациенти, получаващи Топирамат Тева се съобщава за поява на вторична закритоъгълна глаукома и остра миопия (вж. също точка 4.8). Лечението включва спиране приема на топирамат колкото е възможно по-бързо по преценка на лекуващия лекар и предприемане на съответните мерки за намаляване на вътречното налягане.

Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремична метаболитна ацидоза (т.е. понижаване на серумните нива на бикарбоната под нормалните референтни стойности при отсъствие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението с топирамат. Това понижение на серумния бикарбонат се дължи на инхибиторния



ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. Като цяло, понижаването на бикарбонатите се наблюдава в началото на лечението, макар, че може да се появи по всяко време в хода на терапията. Този тип понижаване се случва често, но обикновено е леко до умерено тежко (средно повижаване от 4 mmol/l при дози от 100 mg или повече дневно при възрастни пациенти и приблизително 6 mg/kg/ дневно при деца. Рядко при пациентите се наблюдава понижаване до стойности под 10 mmol/l. Състояния или терапии, предразполагащи към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки дихателни нарушения, *status epilepticus*, диария, хирургични интервенции, кетогенна диета или някои лекарствени продукти) може да имат адитивен ефект по отношение на понижаването на стойностите на бикарбонатите от топирамат. Хроничната метаболитна ацидоза повишава риска от развитие на бъбречни камъни. Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да предизвика остеомаляция (рахит) и може да забави растежа при деца.

Измерването на серумните нива на бикарбоната се препоръчва по време на лечението с топирамат, особено при пациенти със състояния или на терапия, които предразполагат към метаболитна ацидоза. Ако метаболитната ацидоза се появи и персистира е необходимо да се обсъдят възможностите за понижаване на дозата или спиране на лечението с ториламат (използвайки постепенно намаляване на дозата).

Промени в настроението / депресия

По време на лечението с Топирамат Тева са наблюдавани повишена честота на промени в настроението (включително агресия), психотични реакции и депресия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на депресия и да се насочат към подходящо лечение, ако е необходимо.

Опити за самоубийство

По време на двойно-сляпа фаза на клинични изпитвания с топирамат при одобрени и изследвани индикации нечесто са наблюдавани опити за самоубийство (вж. точка 4.8). В съответствие с правилата на добрата клинична практика, пациентите с анамнеза за депресия и/или опити за самоубийство трябва да бъдат внимателно наблюдавани, особено в началото на терапията. Пациентите или хората, които се грижат за тях трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарски съвет, ако се появят мисли за самоубийство.

Профилактика на мигрена при възрастни

Пациенти на продължителна профилактика на мигрената с Топирамат Тева трябва да бъдат системно претегляни и да се наблюдават за загуба на тегло. Ако се появи клинично значима загуба на тегло, е необходимо да се обсъди спиране на лечението.

Отслабване

По време на клинични изпитвания при подрастващи деца е наблюдавана загуба на тегло или отсъствие на покачване на теглото. Препоръчва се мониториране на телесното тегло, докато се подлагат на лечение с Топирамат Тева. При пациентите със загуба на тегло по време на лечението трябва да се има предвид допълнително хранене.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

200 mg: този лекарствен продукт съдържа алура червено АС (E129) и може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на Топирамат Тева върху други антиепилептични лекарства

Добавянето на Топирамат Тева към карбамазепин, валпроева киселина или ламотригин има малък или няма ефект върху техните плазмени концентрации в стационарно състояние (steady state).



state). При някои пациенти лечението с топирамат и фенитоин може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на фенитоина. Затова, при пациенти със симптоми на фенитоинова токсичност трябва да се мониторира концентрацията на фенитоина.

Ефекти на други антиепилептични лекарства върху Топирамат Тева

По време на едновременното лечение с фенитоин или карбамазепин плазмената концентрация на топирамат се понижава, вероятно поради ускорен метаболизъм. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин към терапията с топирамат може да наложи адаптиране на дозата на последния етап. Това трябва да се прави до получаване на клиничен ефект.

Добавянето или спирането на валпроева киселина или ламотригин не води до клинично значими промени в плазмените концентрации на топирамат. При пациенти, лекувани с топирамат, докато приемат също и валпроат или други антиепилептични лекарства рядко се получават съобщения за енцефалопатия с или без хиперамониемия.

Други взаимодействия с лекарствени продукти

Дигоксин:

Площта под кривата (AUC) за една доза дигоксин намалява с 12%, поради едновременното приложение на топирамат. Когато пациентите са лекувани едновременно с дигоксин и топирамат, серумният дигоксин трябва да се мониторира внимателно. Същото трябва да се прави и при прекратяване лечението с топирамат.

Контрацептиви:

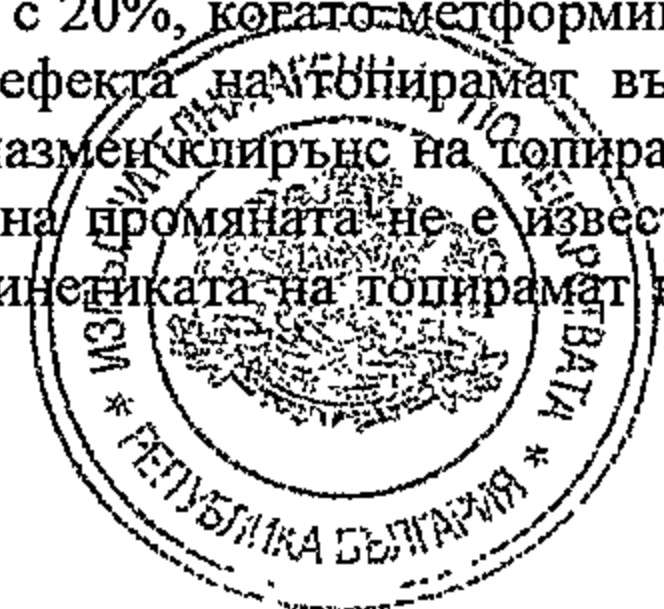
В едно изпитване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци монотерапията с топирамат в дози между 50 mg дневно и 200 mg дневно не променя експозицията (AUC) на съпътстващото прилагане на перорални контрацептиви (съдържащи 1 mg норетистерон и 35 mg етинилестрадиол). В друго изпитване обаче експозицията на етинилестрадиол беше значително понижена при дози на топирамат от 200, 400 и 800 mg дневно (18%, 21% и 30% съответно), когато се дава като допълнителна терапия при пациенти приемащи валпроева киселина, докато експозицията на норетистерон остана непроменена. Клиничното значение на наблюдаваните промени не е известно. Рискът от понижена ефикасност на контрацептивите и повишена вероятност от кървене трябва да се има предвид при пациенти, приемащи естроген-съдържащи контрацептивни продукти с топирамат. Пациенти, които приемат перорални контрацептиви, съдържащи естрогени трябва да бъдат информирани да съобщават всяка промяна в характера на кървенето на техния лекуващ лекар.

Хидрохлоротиазид (HCTZ)

Хидрохлоротиазид повишава експозицията на топирамат с приблизително 30%. Клиничното значение на тази промяна не е известно, но добавянето на хидрохлоротиазид към топирамат може да наложи корекция на дозата на топирамат. Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се променя значително от съпътстващото приложение на топирамат. Резултатите от клинично-лабораторните изследвания показват понижаване на серумния калий след прилагане на топирамат или хидрохлоротиазид, което е по-изразено когато двата продукта се прилагат едновременно.

Метформин

Проведено е интерактивно проучване при здрави доброволци оценява фармакокинетиката при стационарно състояние (*steady-state*) на метформин 500 mg прилаган два пъти дневно и топирамат 100 mg два пъти дневно в плазмата, когато метформин и топирамат се прилагат едновременно. Резултатите от това проучване показват, че средните стойности на C_{max} и AUC_{0-12h} се повишават с 18% и 25%, докато средната CL/F се понижава с 20%, когато метформин се прилага едновременно с топирамат. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е известно. Пероралният плазмен клирънс на топирамат изглежда е понижен, когато се прилага с метформин. Степента на промяната не е известна. Клиничното значение на ефекта на метформина върху фармакокинетиката на топирамат не е



известно. Когато топирамат се добавя или спира при пациенти на лечение с метформин, към обичайното мониториране е необходимо да се подходи с повишено внимание, за адекватен контрол на състоянието на захарния диабет.

Взаимодействия с алкохол

При едновременната употреба с алкохол може да се повишат ефектите върху централната нервна система. Препоръчва се Топирамат Тева да не се използва в комбинация с алкохол или други лекарства, потискащи ЦНС.

Пиоглитазон

Фармакокинетиката на топирамат в стационарно състояние не беше повлияна в значителна степен от едновременното прилагане на пиоглитазон. Топирамат предизвиква влошаване на експозицията на пиоглитазон с 15% и на експозицията на активните (но по-малко мощни) хидрокси- и кето-метаболити на пиоглитазон с 16 и 60%. Клиничното значение на тези факти не е известно. Когато топирамат се добавя или спира към лечение с пиоглитазон или пиоглитазон се добавя или спира от лечение с топирамат, е необходимо към рутинното мониториране на пациентите да се подходи с повишено внимание, за осигуряване на адекватен контрол на захарния диабет.

Дилтиазем

Топирамат в доза от 150 mg дневно редуцира експозицията на дилтиазем и неговия метаболит дез-ацетил дилтиазем с 25% и 18% съответно, но не променя експозицията на метаболита N-деметил дилтиазем. Ефектът на топирамат може да бъде по-ясно изразен при по-високи дози. Лечението с дилтиазем повишава експозицията на топирамат с 20%. Ефектът на дилтиазем може да бъде по-висок когато топирамат се използва в комбинация с други антиепилептични лекарства.

Глибенкламид (глибурид)

Съпътстващото лечение с топирамат, когато дозата се повишава бавно за повече от 5 седмици и се поддържа на 150 mg дневно в продължение на 1 седмица, води до намаление с 25% на площта под кривата за глибурид (AUC₂₄) и умерено намаляване в системната експозиция на активните метаболити, 4-транс-хидроксиглибурид (M1) и 3-цис-хидроксиглибурид (M2). Не може да бъде изключена вероятността ефектът на топирамат да е по-ясно изразен при по-високи дози. Фармакокинетиката в стационарно състояние (*steady-state*) на топирамат остана непроменена от съпътстващото прилагане на глибурид. Когато към терапията с глибурид се добавя или спира топирамат и обратното, към обичайното мониториране на пациентите за адекватен контрол на захарния диабет трябва да се пристъпва с повишено внимание.

Литий:

При здрави доброволци беше наблюдавана редукция (18% за AUC) на системната експозиция за лития по време на едновременното приложение с топирамат 200 mg дневно. При пациенти с биполарно разстройство, фармакокинетиката на лития остана непроменена по време на лечение с топирамат в дози от 200 mg дневно, въпреки, че след дози на топирамат до 600 mg дневно беше наблюдавано повишаване на системната експозиция (26% за AUC). При едновременно прилагане е необходимо мониториране на литиевите нива.

Допълнителни проучвания на фармакокинетичните взаимодействия

Топирамат Тева не променя експозицията на амитриптилин. Все пак топирамат повишава експозицията на активния метаболит на амитриптили, нортриптилин с 20%. Клиничното значение на това не е известно.

Топирамат Тева не променя експозицията на халоперидол. Въпреки това, известно е, че топирамат повишава експозицията на активния редуциран халоперидол метаболит с 31%. Клиничното значение на това не е известно. Между топирамат и пропранолол, дихидроерготамин или позотифен няма фармакокинетични взаимодействия.



Топирамат Тева не променя фармакокинетиката на суматриптан (прилаган перорално или подкожно).

Потенциални взаимодействия, които не са проучвани

Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да повлияе други активни вещества, които се метаболизират от този ензим, като диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуанил, омепразол. Все пак, това не е проучено.

Едновременния прем на карбоанхидразни инхибитори (като султиам, цонизамид) и топирамат не е изследвано в клинични проучвания. Комбинацията от тези лекарства може да увеличи нежеланите реакции, поради инхибиране на карбоанхидразата.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

След употребата на някои антиепилептични лекарства, през първия триместър на бременността е наблюдавана повишена честота на малформации (малформация на дисталните крайници и кранио-фациални малформации, сърдечна недостатъчност).

Комбинираното лечение изглежда повишава риска от малформация и затова е важно, когато е възможно да се използва монотерапия.

Установено е, че Топирамат Тева има тератогенен ефект в проучваните видове (мишки, плъхове и зайци).

При плъхове Топирамат Тева преминава плацентарната бариера.

Жени, които е вероятно да забременеят или са с детероден потенциал трябва да се консултират със специалист. На жените с детероден потенциал се препоръчва да използват адекватна контрацепция. Когато жената планира да забременее, трябва да се обсъди отново необходимостта от антиепилептична терапия.

Епилепсия

До момента няма проучвания с Топирамат Тева при бременни жени. Все пак, Топирамат Тева трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

От пост-маркетинговия опит има съобщения за случаи на хипоспадия, наблюдавани при новородени момчета, които са били изложени на топирамат *in utero*, или като монотерапия, или като допълнителна терапия към други антиепилептични средства. Не е установена дали съществува причинно-следствена връзка с употребата на топирамат.

Ако обаче профилактиката на гърчовете е нарушена или прекратена, това може да доведе до значителен риск, както за майката, така и за плода, който вероятно е по-сериозен от риска за малформация. По време на бременността, антиепилептичната терапия трябва да се предписва като се има предвид казаното по-горе.

Профилактика на мигрена

Лечение за профилактика на мигренозни пристъпи: Топирамат Тева е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3)

Лактация

Топирамат Тева се екскретира с кърмата. Малък брой наблюдения показват, че съотношението кърма/плазма е 1:1, като се има предвид потенциалния вреден ефект върху новороденото, кърменето не се препоръчва, ако при майката е необходимо продължително лечение.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат Тева повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Топирамат влияе върху централната нервна система и може да предизвика появата на сънливост, виене на свят и други свързани с това симптоми и затова може да понижи вниманието, необходимо за двигателни дейности. Това трябва да се има предвид напр. шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести ($\leq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$);

Много редки ($< 1/10\ 000$)

Неизвестни (честотата не може да бъде изчислена от наличните данни).

Профилът на нежеланите реакции за топирамат се базира на данните от 1 800 пациенти в клинични изпитвания.

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, епистаксис, пурпура, левкопения, тромбоцитопения		Неутропения
Нарушения на нервната система	Атаксия, парестезия, говорни нарушения, афазия	Тремор, нарушения на координацията, промени в походката, нистагъм, извратен вкус	Хипокинезия, ступор	
Нарушения на окото	Диплопия, нарушение зрението			Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома, болка в окото
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея	
Нарушения на стомашно-чревния тракт		Констипация, коремна болка	Диария, повръщане и сухота в устата	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция, нефролитиаза		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Алопеция	Фоликулит и пруритус	



Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на тегло	Метаболитна ацидоза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението	Световъртеж, слабост, сънливост, нервност, главоболие, гадене	Скелетна болка Алергична реакция, безсъние		
Хепатобилиарни нарушения				Повишение на чернодробните ензими
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Промени в менструалния цикъл, импотентност		
Психични нарушения	Затруднения в паметта, анорексия, объркване и психомоторно забавяне, депресия, промени в концентрацията, тревожност	Апатия, астения, еуфория, емоционална лабилност, ажитация, когнитивни проблеми, понижено либидо, агресивни реакции, психози или психотични симптоми	Халюцинации, личностни промени, суицидни идеи и опити за самоубийство	

При пациенти, третирани с топирамат като допълнително включена терапия, е съобщен приблизително 1 случай на тромбо-емболично събитие на 100 пациенти, за година. Голяма част от тях са лекувани за повече от половин година и имат повече от един рисков фактор. Не е установена връзка с топирамат.

Тъй като топирамат най-често е прилаган едновременно с други антиепилептични средства, е трудно да се определи кои от тях са свързани с нежелани реакции.

Качествено, типовете нежелани реакции, наблюдавани при клинични изпитвания с монотерапия като цяло бяха подобни на тези, наблюдавани по време на клинични изпитвания като допълнителна терапия. С изключение на парестезията и отпадналостта, тези нежелани реакции бяха съобщени в подобна или по-ниска честота при клиничните изпитвания с монотерапия. По време на двойно-слепи клинични изпитвания клинично значимите нежелани реакции, появяващи се с честота по-висока от или еквивалентна на 10% при възрастни пациенти, лекувани с топирамат включват парестезия, главоболие, отпадналост, виене на свят, сомнолентност, загуба на тегло, гадене и анорексия.

От маркетинговия опит при пациенти, лекувани с топирамат са получени редки съобщения за повишаване нивата на чернодробните ензими, метаболитна ацидоза и изолирани съобщения за хепатит и чернодробна недостатъчност, както и конвулсии след спиране на лечението с топирамат (дори и при пациенти без анамнеза за епилепсия). Данните от клиничните изпитвания показват, че топирамат се асоциира със средно понижение от 4 mmol/L в серумното ниво на бикарбоната (вж. също т.4.4). При употребата на топирамат се получават редки съобщения за олигохидроза, понякога придружавана от симптоми на греска и зачервяване.



Голямата част от тези съобщения са при деца. Суицидно-свързани съобщения се получават нечесто (вж. точка 4.4).

Получени са изолирани съобщения за булозни кожни и лигавични реакции (включително еритема мултиформе, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). В по-голямата си част тези съобщения са при пациенти, приемащи и други лекарства, които също се свързват с появата на булозни реакции на кожата и лигавиците. При пациенти, лекувани с топирамат има редки съобщения за развитие на остра миопия и вторична тесно-ъгълна глаукома (вж. също точка 4.4). Симптомите включват остро начало с намаляване на зрителната острота и/или очна болка, типично в рамките на 1 месец от началото на терапията с топирамат. Засягат се както деца, така и възрастни пациенти.

От пост-маркетинговия опит са получени много редки съобщения за преходна слепота. Въпреки това, причинно-следствена връзка с лечението не е установена.

По време на двойно-слепи клинични изпитвания честотата на свързаните с дозата нежелани реакции като цяло беше по-ниска от колкото при изпитванията за епилепсия, той като по време на клиничните изпитвания за мигрена са използвани по-ниски дози.

4.9 Предозиране

Съобщавано е за предозиране с топирамат. Признаците и симптомите на предозиране включват сънливост, главоболие, говорни нарушения, замъглено виждане, диплопия, променен интелект, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотония, коремна болка, ажитация, виене на свят, депресия и гърчове. В повечето случаи клиничните последици не бяха тежки, но има съобщение за смърт след мултилекарствено предозиране, включително топирамат.

Предозирането с Топирамат Тева може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (вж. точка 4.4). Пациент, който беше погълнал доза изчислена между 96 и 100 g топирамат беше хоспитализиран в коматозно състояние, продължило 20-24 часа и последвано от пълно възстановяване в рамките на 3 до 4 дни.

Лечение

Лечението включва поддържащи мерки. Неабсорбираното активно вещество трябва да бъде отстранено от стомашно-чревния тракт посредством лаваж и активен въглен, ако се приеме, че това е необходимо в клинична перспектива. Установено е, че хемодиализата е ефективно средство за отстраняване на топирамат от организма. Пациентът трябва да бъде добре хидратиран.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антиепилептици.

АТС код: N03A X11

Топирамат е класифициран като сулфамат-субституиран монозахарид. Антиконвулсантната активност на топирамат е установено, че се дължи на три негови фармакологични свойства. Топирамат намалява честотата, при която се генерират акционните потенциални, когато невроните са предмет на постоянна деполяризация, показателна за зависима от състоянието блокада на волтажно-чувствителните натриеви канали.



Топирамат повишава активността на гама-аминомаслената киселина (GABA) при някои видове от GABA рецепторите. Топирамат слабо антагонизира стимулиращата активност на каинат/AMPA-субтипа на глутаматните рецептори, но няма видим ефект върху активността на N-метил-D-аспартат (NMDA) на NMDA рецепторния субтип.

В допълнение, топирамат инхибира някои изоензими на карбоанхидразата. Този ефект не се приема като основен компонент на антиепилептичната активност на топирамат.

Ефикасността на топирамат при профилактиката на мигрена беше оценена в две многоцентрови, рандомизирани двойно слепи плацебо контролирани клинични изпитвания с паралелни групи. Обобщените резултати от изпитванията оценяващи дози на топирамат от 50 (N=233), 100 (N=244) и 200 mg/дневно (N=228) установяват среден процент на намаление в средния месечен период на мигрена съответно 35%, 51% и 49%, сравнен с 21% в групата с плацебо (N=229). Дозировките от 100 и 200 mg дневно топирамат са статистически по-добри от плацебо., докато разликите за дневна доза от 50 mg сравнена с плацебо не беше статистически значима. 27% от пациентите, прилагали топирамат 100 mg дневно постигат поне 75% намаление на честотата на мигренозните пристъпи (плацебо 11%), докато 52% получават редукция поне 50% (плацебо 23%).

В трето многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване с паралелни групи беше установено, че месечната честота на мигренозните пристъпи (първична крайна точка) намалява с -0,8 периода/месечно, при сравнение с основния период, на плацебо. Намалението с топирамат 100 mg дневно беше -1,6 периода на месеца, а с топирамат 200 mg дневно беше -1,1 периода месечно. Тези различия не са статистически значими.

В едно следващо допълнително изпитване от анализа на първичната ефикасност не бяха намерени статистически значими разлики между таргетна доза топирамат 200 mg и плацебо (промяна в месечните периоди на мигрена спрямо изходните).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Топирамат Тева се абсорбира бързо. След перорален прием на 400 mg C_{max} се постига след приблизително 2 часа. Топирамат има линейна фармакокинетика с пропорционално на дозата повишаване на плазмената концентрация в изследвания дозов интервал от 200-800 mg дневно.

Няма данни за интравенозно приложение. Въз основа на възстановяване на радиоактивността от урината, средната абсорбция на доза 100 mg ^{14}C -топирамат беше поне 81%. Основавайки се на данните от урината, бионаличността може да бъде изчислена на приблизително 50%. Храната няма клинично значим ефект върху топирамат. Вариабилността на кинетиката е 25-35%. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) при здрави доброволци, наблюдавана след многократни дози от 100 mg два пъти дневно е приблизително 7 micrograms/ml.

Разпределение

Средният обем на разпределение беше измерен като 0,55-0,8 l/kg. Съществува известно влияние на пола върху обема на разпределение, където обемът на разпределение при жени е приблизително 50% от този при мъжете. Топирамат се свързва с еритроцитите, но свързването вероятно е наситено в 3-10 micrograms/ml. Степента на свързване с плазмените протеини е 13-17%. Няма информация за разпределението в церебро-спиналната течност.

Метаболизъм

Топирамат Тева се метаболизира в умерена степен (приблизително 20%) при здрави доброволци. След едновременно прилагане на антиепилептици с известен ензим-инхибиращ ефект, метаболизмът може да се повиши до 50%. Изолирани са шест метаболита, характеризирани и идентифицирани от плазмата, урината и фецеса на хора.



Елиминиране

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

След прилагане на повторни дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно, средният полу-живот е около 21 часа. На пациенти с нормална бъбречна функция може да отнеме 4 – 8 дни за да достигнат стационарно състояние, докато пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане може да се нуждаят от 10 -15 дни лечение. Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат са намалени при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане:

Сравнен с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 70 ml/min) клирънсът на топирамат беше 42% по-нисък при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и 54% по-нисък при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). При някои пациенти с тежко бъбречно заболяване понижаването на клирънса може да бъде и по-голямо. Като цяло, при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане се препоръчва половината от обичайната дневна доза.

Чернодробно увреждане:

При пациенти с умерено и тежко увреждане на чернодробната функция плазменият клирънс на топирамат се редуцира с 20-30%.

Пациенти в старческа възраст:

Плазменият клирънс на топирамат при пациенти в старческа възраст, при отсъствие на други заболявания е непроменен.

Деца

Фармакокинетиката на топирамат при деца, както и при възрастни, получаващи допълнителна терапия е линейна с клирънс независим от дозата, и плазмени концентрации в стационарно състояние, нарастващи пропорционално на дозата. Децата обаче имат по-висок клирънс и по-кратък елиминационен полуживот. Следователно, плазмените концентрации на топирамат за същата доза в mg/kg може да са по-ниски при деца, в сравнение с възрастни. Както и при възрастни, антиепилептичните лекарства, индуциращи чернодробните ензими намаляват плазмените концентрации в стационарно състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Топирамат-индуцираната токсичност беше идентифицирана в проучвания за обща токсичност, с таргетни органи стомах, бъбреци, пикочен мехур и кръв (анемия). Токсичността беше доказана при животни със системни експозиции, които бяха тази, очаквани при пациенти, получавали препоръчаните дозировки. Клиничното значение на тази находка е неизвестно, не може да бъде пренебрегнато.

Изпитванията за репродуктивна токсичност показват, че топирамат е тератогенен за изследваните видове (мишки, плъхове и зайци), в нива на системна експозиция под очакваните за пациенти, получаващи препоръчаните дозировки. Рискът за хора не е известен, но не може да бъде изключен.

In vitro беше наблюдавано блокиране на калциевите канали в средна степен, което може да повиши риска от удължаване на QT интервала при високи дози и при пациенти с други аритмогенни фактори.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен глюколат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден, безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Титанов диоксид (E171)

25, 300 и 400 mg:

Макрогол 4000
Полидекстроза
Хипромелоза

50 mg:

Макрогол 3350
Поливинилов алкохол
Талк
Железен оксид, жълт (E172)

100 mg: Макрогол 4000

Полидекстроза
Хипромелоза
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

200 mg: Макрогол 4000

Полидекстроза
Хипромелоза
Железен оксид, червен (E172)
Алура червено АС (E129)
Индиго кармин (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години (таблетки от 25, 50, 100, 200 и 300 mg).
27 месеца (таблетки от 400 mg).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхраняват под 30°C.
Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.



6.5 Данни за опаковката

Блистери: ОРА/АI/PVC-Алуминиеви блистери.

Бутилки: Бели бутилки от HDPE с бели полипропиленови запушалки, защитени от деца и силикагел като десикант.

Размер на опаковката:

25 mg

Блистери: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 120 филмирани таблетки.

Бутилки: 60 филмирани таблетки.

50 mg

Блистери: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Бутилки: 60 филмирани таблетки.

100 mg

Блистери: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Бутилки: 60 филмирани таблетки.

200 mg

Блистери: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Бутилки: 60 филмирани таблетки.

300 mg

Блистери: 10, 28, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Бутилки: 60 филмирани таблетки.

400 mg

Блистери: 10, 28, 30, 50, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
1124 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2008

