

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

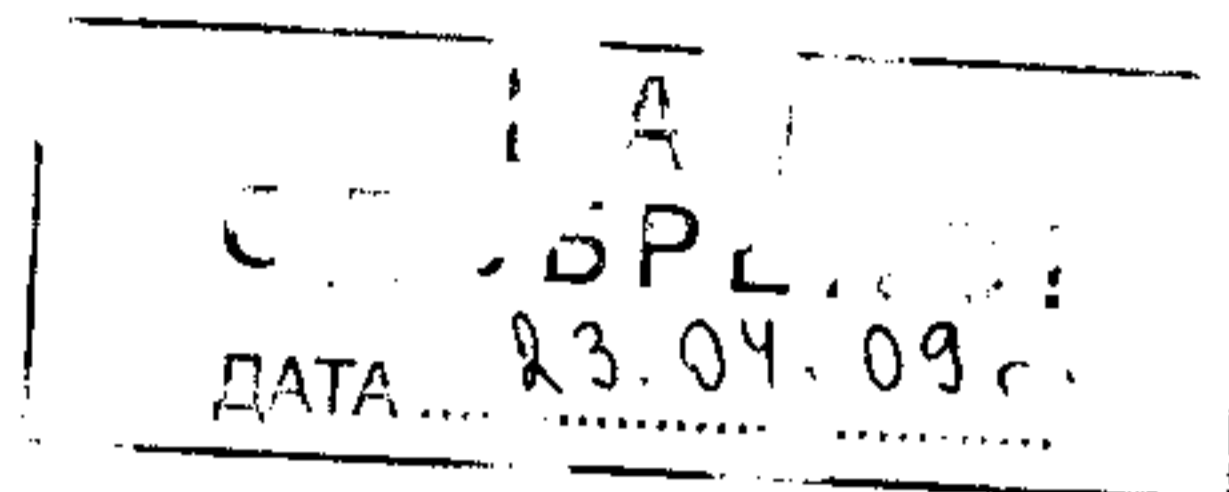
1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOPIMARK 25 mg film-coated tablets
ТОПИМАРК 25 mg филмирани таблетки

TOPIMARK 50 mg film-coated tablets
ТОПИМАРК 50 mg филмирани таблетки

TOPIMARK 100 mg film-coated tablets
ТОПИМАРК 100 mg филмирани таблетки

TOPIMARK 200 mg film-coated tablets
ТОПИМАРК 200 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Topimark 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg topiramate (топирамат).
Помощно вещество: лактоза 28,5 mg в една филмирана таблетка.

Topimark 50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg topiramate (топирамат).
Помощни вещества: лактоза 57 mg в една филмирана таблетка и мастноразтворимо оранжево-жълто S 0,05 mg в една филмирана таблетка.

Topimark 100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg topiramate (топирамат).
Помощно вещество: лактоза 114 mg в една филмирана таблетка.

Topimark 200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg topiramate (топирамат).
Помощно вещество: лактоза 228 mg в една филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Topimark 25 mg са кръгли, бели филмирани таблетки, маркирани с G от едната страна, а от другата – с числото 25.

Topimark 50 mg са кръгли, жълти филмирани таблетки, маркирани с G от едната страна, а от другата – с числото 50.

Topimark 100 mg са кръгли, жълти филмирани таблетки, маркирани с G от едната страна, а от другата – с числото 100.

Topimark 200 mg са кръгли, розови филмирани таблетки, маркирани с G от едната страна, а от другата – с числото 200.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Торіmark е показан като монотерапия при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години, с новодиагностицирана епилепсия, които имат генерализирани тонично-клонични гърчове или частични гърчове със или без вторични генерализирани гърчове.

Торіmark е показан като допълващо лечение при възрастни и деца на възраст 2 или повече години, чието състояние не се контролира адекватно от конвенционалните антиепилептични средства от първа терапевтична линия за: частични гърчове със или без вторични генерализирани гърчове, гърчове, свързани със синдром на Lennox-Gastaut, и първични генерализирани тонично-клонични гърчове.

Мигрена

Торіmark е показан за прилагане при възрастни за профилактика на мигренозно главоболие. Започването на лечение с toripamate подлежи на ограничението да се извършва в системата на специализираната помощ след внимателна оценка на приложимите алтернативни терапевтични възможности и лечението трябва да се провежда под контрола на специалист или при наличие на уредени условия за съвместно обгрижване.

Профилактично лечение на мигрена може да се обсъжда при ситуации като: възрастни, които имат три или повече мигренозни пристъпа на месец; чести мигренозни пристъпи, които значително пречат на рутинните ежедневни дейности на пациента.

Въпросът за продължаване на лечението трябва да се преразглежда на шест месеца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Общи положения

За оптимален контрол на гърчовете и с цел да се избегнат дозозависими нежелани реакции както при възрастни, така и при деца се препоръчва терапията да се започне с ниска доза, а след това да се пристъпи към титриране до постигане на ефективна доза.

Когато се прекратява приемът на едновременно прилагани антиепилептични средства (АЕС), за да се осъществи монотерапия с toripamate, трябва да се вземат под внимание ефектите върху контрола на гърчовете, които могат да възникнат в резултат от тази намеса. С изключение на случаите, когато рязкото прекратяване на приема на едновременно прилаганите АЕС се налага поради загриженост за безопасността, се препоръчва постепенно намаляване на дозата на едновременно прилаганото АЕС.

При прекратяване на приема на лекарства, които са ензимни индуктори, нивата на toripamate се повишават. При наличие на клинични показания може да се наложи намаляване на дозата toripamate.

Таблетките не трябва да се разчупват и трябва да се поглъщат, без да се дъвчат, с достатъчно количество вода. Торіmark може да се приема без оглед на храненията.

За оптимизиране на терапията с Торіmark не е необходимо да се проследяват плазмените концентрации на toripamate.



Препоръките за дозиране се отнасят за деца, юноши и всички възрастни, включително хората в напреднала и старческа възраст, в случай че липсва придружаващо бъбречно заболяване. (Виж точка 4.4.)

Пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане:

При пациенти с умерено по тежест (креатининов клирънс 30–69 ml/min) и тежко (креатининов клирънс <30 ml/min) нарушение на бъбречните функции се препоръчва лечението да започне с половината от обичайната доза и тя да се титрира чрез по-малки по количество увеличения и по-бавно в сравнение с обичайната практика. Както при всички пациенти, схемата за титриране трябва да се определя въз основа на клиничния резултат, като се има предвид, че при пациенти с бъбречно увреждане времето за постигане на стабилно състояние може да се удължи при всяка промяна на дозата. При пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция може да са необходими 10–15 дни за постигане на стабилни концентрации, докато при пациенти с нормална бъбречна функция са достатъчни от 4 до 8 дни.

При пациенти с увреждане на черния дроб *topiramate* трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като може да е налице намален клирънс на *topiramate*.

Пациенти на хемодиализа

Тъй като *topiramate* се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, в дните на провеждане на хемодиализата трябва да се даде допълнителна доза, равняваща се приблизително на половината от дневната доза *Topimark*. Допълнителната доза трябва да се приложи разделена на няколко приема в началото и след края на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да бъде различна в зависимост от характеристиките на използваната апаратура за хемодиализа.

Епилепсия

а) Монотерапия

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Титрирането трябва да започне с 25 mg всяка вечер в продължение на 1 седмица. След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 до 2 седмици при повишаване от 25 до 50 mg на дневната доза, разделена на два приема. Ако пациентът не може да понесе схемата на титриране, може да се приложат по-малки количества на повишаване или по-дълги интервали от време между повишенията. Дозата и скоростта на титриране трябва да се определят въз основа на клиничния резултат.

Препоръчителната начална целева доза за монотерапия с *topiramate* при възрастни с новодиагностицирана епилепсия е 100 mg дневно, а максималната препоръчвана дневна доза е 500 mg. Препоръките за определяне на дозата се отнасят за всички възрастни, включително за пациентите в напреднала и старческа възраст, при условие че липсва придружаващо бъбречно заболяване.

Деца на възраст 6–12 години

Лечението на деца на възраст 6 или повече години трябва да започне с 0,5 до 1 mg/kg всяка вечер през първата седмица. След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 до 2 седмици при повишаване с 0,5 до 1 mg/kg дневно, разделена на два отделни приема. Ако детето не може да понесе схемата на титриране, може да се приложат по-малки количества на повишаване или по-дълги интервали от време между повишенията на дозата. Дозата и скоростта на титриране на дозата трябва да се определят въз основа на клиничния резултат.

Препоръчителният целеви интервал на началната доза на *topiramate* като монотерапия при деца с новодиагностицирана епилепсия на възраст 6 или повече години е 3 до 6 mg/kg дневно.

Таблетните форми не са подходящи за деца, при които е необходима доза под 25 mg дневно.



б) Допълващо лечение

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

Минималната ефективна доза, прилагана в клинични изпитвания като допълваща терапия, е била 200 mg дневно. Обичайната обща дневна доза е 200 до 400 mg, разделена на два приема. При някои пациенти е необходимо дозите да са до 800 mg дневно, което е и максималната препоръчителна доза. Препоръчва се лечението да започне с ниска доза, а след това да се титрира до ефективната доза.

Титрирането трябва да започне с 25 mg всяка вечер в продължение на една седмица. След това общата дневна доза трябва да се увеличава с 25–50 mg през интервал от една до две седмици и трябва да се прилага, разделена на два приема. При някои пациенти може да се постигне ефикасност и при еднократен дневен прием.

Ако пациентът не може да понесе схемата на титриране, тогава може да се приложат по-ниски дози на повишаване или по-дълги интервали от време между повишенията. Титрирането на дозата трябва да се определя въз основа на клиничния резултат.

Деца на възраст 2–12 години

Препоръчителната обща дневна доза topiramate като допълваща терапия е приблизително 5 до 9 mg/kg дневно, разделена на два приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg всяка вечер през първата седмица (или с по-ниска доза, например 0,5–1 mg/kg дневно). След това дозата трябва да се увеличава през интервали от 1 до 2 седмици чрез повишаване с около 1 mg/kg дневно (разделена на два отделни приема), за да се постигне оптимален клиничен резултат. Титрирането на дозата трябва да се определя въз основа на клиничния резултат.

Направени са проучвания върху дневни дози до 30 mg/kg дневно и по правило те са били понасяни добре.

Мигрена

Възрастни и юноши на възраст над 16 години

Титрирането трябва да започне с 25 mg всяка вечер в продължение на 1 седмица. След това дозата трябва да се увеличава чрез повишавания от 25 mg дневно, прилагани през интервали от 1 седмица. Ако пациентът не може да понесе схемата на титриране, могат да се използват по-дълги интервали от време между измененията на дозата.

Препоръчителната обща дневна доза topiramate като терапия за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg/kg дневно, разделена на два приема. При някои пациенти може да настъпи подобрение при обща дневна доза от 50 mg дневно. При прилагане в дози над 100 mg дневно не е установен по-добър ефект на повлияване. Дозата и скоростта на титриране трябва да се определят въз основа на клиничния резултат.

За дозировки, които не могат/не е практично да се постигнат с лекарствена форма с посоченото съдържание на активно вещество, този лекарствен продукт се предлага и в лекарствени форми с различно съдържание на активното вещество.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Когато Topimark се прилага за профилактика на мигрена, той е противопоказан при бременност и при жени със запазени детородни функции, освен ако не използват ефективен метод за контрацепция.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи положения

При пациенти със или без анамнеза за гърчове или епилепсия спирането на антиепилептичните лекарства, включително и на topiramate, трябва да става постепенно с цел да се намали до минимум евентуалната опасност от поява на гърчове или от нарастване на честотата на гърчовете. При проведени клинични изпитвания дневните дози са намалявани през едноседмични интервали с по 50–100 mg при възрастни с епилепсия и с по 25–50 mg при възрастни, приемащи topiramate в дози до 100 mg дневно за профилактика на мигрена. При клинични изпитвания, проведени при деца, topiramateът е бил спиран постепенно в продължение на 2–8 седмици. В случаите, когато се налага бързото спиране на topiramate по медицински показания, се препоръчва проследяване на състоянието по подходящ начин.

Нарушение на бъбречната функция

Непромененият topiramate и метаболитите му се елиминират предимно през бъбреците. Елиминирането през бъбреците зависи от функционалното им състояние и не се влияе от възрастта на пациента. При пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция може да са необходими 10–15 дни за постигане на стабилно състояние на плазмените концентрации, докато при пациенти с нормална бъбречна функция са достатъчни от 4 до 8 дни.

Както при всички пациенти, схемата за титриране трябва да се определя въз основа на клиничния резултат (например контрол над гърчовете, избягване на нежелани лекарствени реакции, профилактика на мигренозното главоболие), като се има предвид, че при пациенти с установено бъбречно увреждане времето за постигане на стабилно състояние може да се удължи при всяка доза.

Нефролитиаза

При някои пациенти и особено при онези, които са предразположени към нефролитиаза, може да има по-висок риск от образуване на камъни в бъбреците и от поява на свързаните с това признаци и симптоми, например бъбречни колики, бъбречна болка или болки в кръста. Много важно е по време на употребата на topiramate да се осигури адекватно хидратиране на пациента, тъй като по този начин може да се намали рискът от образуване на камъни в бъбреците. Освен това така може да се намали рискът от термично обусловени нежелани лекарствени реакции по време на физически упражнения или при излагане на въздействие на изразено затоплена заобикаляща среда (вж. точка 4.8).

Рисковите фактори за нефролитиаза включват предшестващи случаи на образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези рискови фактори не може да послужи за надеждно прогнозиране на образуването на камъни по време на лечението с topiramate. Освен това пациентите, които приемат други лекарства, свързани с нефролитиазата, може да са изложени на по-висок риск.

Нарушение на чернодробната функция

При пациенти с увреждане на черния дроб topiramate трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като може да е налице намален клирънс на topiramate.

Суицидно свързани събития

За депресии и промяна на поведението се съобщава при пациенти, лекувани с topiramate. При двойно-слепи клинични изпитвания, суицидно свързаните събития (ССС) (суицидни идеи, опити за самоубийство и самоубийство) са били с честота 0,5 % сред пациентите, третирани с topiramate (43 от 7 999 лекувани пациенти), и са били 3 пъти по-чести, отколкото сред пациентите, лекувани с плацебо (0,15%; 5 от 3 150 лекувани пациента).



Пациентите трябва да се следят за признаци на депресия и да се насочат за прилагане на подходящо лечение, ако е необходимо такова. Пациентите (и лицата, грижещи се за пациенти) трябва да бъдат инструктирани незабавно да се посъветват с лекар в случай на поява на мисли за самоубийство.

В съответствие с правилата на добрата клинична практика, при пациентите с анамнеза за депресия и/или суицидно поведение, при подрастващите и при младите хора може да съществува по-висок риск от мисли за самоубийство или опити за самоубийство, и трябва да бъдат щателно наблюдавани по време на лечението.

Остра миопия и вторична глаукома със затворен ъгъл

Съобщава се за редки случаи на остра миопия с вторична глаукома със затворен ъгъл както при възрастни, така и при деца, приемащи topiramate. По правило симптомите се появяват до 1 месец след започване на лечението и включват намалена зрителна острота и/или болка в очите. Офталмологичната находка включва двустранна миопия, по-плитка предна камера, хиперемия и повишено вътреочно налягане със или без мидриаза. Възможно е да има и супрацилиарна ефузия, което води до предна дислокация на лещата и ириса. Лечението включва спиране на прилагането на topiramate във възможно най-кратък срок в зависимост от клиничните обстоятелства и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане. Тези мерки обикновено водят до намаляване на вътреочното налягане. Ако има подозрения за повишено вътреочно налягане, незабавно трябва да се потърси съвет от специалист.

Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза без загуба на аниони (т.е. намаляване на серумните бикарбонати под нормалните референтни нива без респираторна алкалоза) се свързва с лечението с topiramate. Това намаляване на серумните бикарбонати се дължи на инхибиторния ефект на topiramate върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип намаляването на бикарбонатите настъпва скоро след започване на лечението, но може да се появи във всеки момент по време на лечението. Посоченото намаляване обикновено е леко до умерено по степен (средно намаление от 4 mmol/l при дози от 100 mg дневно или по-високи при възрастни и приблизително при 6 mg/kg дневно при педиатрични пациенти). Рядко при пациенти е настъпвало спадане до стойност под 10 mmol/l. Състояния или медикаменти, които предразполагат към ацидоза (например бъбречно заболяване, тежки респираторни нарушения, епилептичен статус, диария, хирургична намеса, кетогенна диета или определени лекарства), може да имат допълнителен ефект към понижаващото бикарбонатите действие на topiramate.

Хроничната метаболитна ацидоза при педиатрични пациенти може да забави растежа.

Хроничната метаболитна ацидоза повишава риска от образуване на камъни в бъбреците и има вероятност да доведе до остеопения.

Липсват системни проучвания относно ефекта на topiramate върху растежа и последиците за костната система както в популации от деца, така и от възрастни.

В зависимост от основното заболяване при пациенти, приемащи topiramate, се препоръчва подходяща оценка на пациента, включително определяне на нивата на серумните бикарбонати. Ако се развие метаболитна ацидоза и тя персистира, трябва да се обмислят намаляване на дозата или спиране на лечението с topiramate (чрез постепенно намаляване на дозата).

Хранителни добавки

В случаите, когато пациентите губят телесна маса или не наддават достатъчно на тегло по време на лечението с медикамента, може да се обмислят прилагане на хранителни добавки или увеличаване на приема на храна.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза.



Този медикамент не трябва да се приема от пациенти с рядко срещани наследствени проблеми, изразяващи се в непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

Отнася се само за Topimark 50 mg филмирани таблетки

Този лекарствен продукт съдържа оранжево-жълто S. Това багрило може да предизвиква алергични реакции

Опаковките с бутилки съдържат влагопоглъщащ контейнер. Той не трябва да се поглъща.

Профилактика на мигрена

Topiramate трябва да се използва само за профилактика на мигрена и не е показан за лечението на остър пристъп.

При профилактика на мигрена преди спиране на лечението дозата трябва да се намалява постепенно за период от най-малко 2 седмици с цел да се сведе до минимум вероятността от мигренозно главоболие поради отпадане на лечението.

Загуба на телесна маса

Препоръчва се пациентите, провеждащи дългосрочно лечение с topiramate за профилактика на мигрена, да бъдат редовно измервани за теглото и да бъдат под наблюдение за продължаваща загуба на телесна маса. Ако настъпи клинично значима загуба на тегло, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

За целите на тази точка „доза без ефект“ се дефинира като доза, предизвикваща промяна <15%.

Ефекти на topiramate върху други антиепилептични лекарствени продукти

Допълнителното включване на topiramate към лечението с други антиепилептични медикаменти (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, ламотригин, фенобарбитал, примидон) не оказва клинично значим ефект върху техните плазмени концентрации при стабилно състояние освен при някои пациенти, при които добавянето на topiramate към лечението с фенитоин може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на фенитоина. Затова се препоръчва при всеки пациент, който се лекува с фенитоин, да се провежда проследяване на нивата на фенитоина.

Ефекти на други антиепилептични лекарствени продукти върху topiramate

Фенитоинът и карбамазепинът намаляват плазмената концентрация на topiramate. Добавянето или спирането на лечението с фенитоин или с карбамазепин към терапията с topiramate може да наложат корекция на дозировката му. Това трябва да става чрез титриране до постигане на клиничен ефект.

Добавянето или спирането на лечение с валпроева киселина или с ламотригин не водят до клинично значими промени в плазмените концентрации на topiramate и следователно не налагат корекция на дозировката му.

Резултатите от тези взаимодействия са представени накратко в таблицата по-долу:



Прилагано едновременно АЕС	Концентрация на АЕС	Концентрация на topiramate
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин (КБЗ)	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотригин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	Непроучено
Примидон	↔	Непроучено

↔	=	Няма ефект върху плазмената концентрация (промяна <15%)
**	=	Нарастване на плазмената концентрация при някои пациенти
↓	=	Намаляване на плазмената концентрация
Непроучено	=	Не е проучвано
АЕС	=	Антиепилептично средство

Взаимодействие с други лекарства

Дигоксин: При проучване върху еднократна доза площта под кривата на плазмената концентрация на серумния дигоксин (AUC) намалява с 12% поради едновременно прилагане на topiramate. За момента клиничното значение на тази находка не е установено. При добавяне или спиране на topiramate при пациенти, провеждащи терапия с дигоксин, трябва да се обърне особено голямо внимание на рутинното проследяване на серумния дигоксин.

Депресанти на ЦНС: Не са провеждани клинични проучвания за оценка на едновременното прилагане на topiramate с алкохол или с други вещества, потискащи ЦНС. Поради способността на topiramate да причинява потискане на ЦНС, а също и други когнитивни и/или невропсихиатрични нежелани лекарствени реакции той трябва да се използва много внимателно, ако се прилага в комбинация с алкохол или други вещества с потискащо ЦНС действие.

Перорални противозачатъчни средства: При проучване върху фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, при които едновременно се прилага комбинация от перорален противозачатъчен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (НЕТ) плюс 35 µg етинилестрадиол (ЕЕ), topiramate, приложен в отсъствие на други медикаменти в дози 50–200 mg дневно, не е свързан със статистически достоверни промени в средната експозиция (AUC) на нито един от компонентите на пероралното противозачатъчно. При друго проучване експозицията на ЕЕ е била статистически достоверно намалена при дози от 200, 400 и 800 mg дневно (съответно 18, 21 и 30%) при прилагането като допълващо лечение при пациенти, приемащи валпроева киселина. И при двете проучвания topiramate (50–800 mg дневно) не е предизвикал достоверно повлияване на експозицията на НЕТ. Въпреки че е установено дозозависимо намаляване на експозицията на ЕЕ при дози от 200–800 mg дневно, не е имало достоверна дозозависима промяна на експозицията на ЕЕ при дози от 50–200 mg дневно. Клиничното значение на установените промени не е изяснено.

При пациенти, приемащи комбинирани перорални контрацептивни продукти и topiramate, не трябва да се пренебрегва вероятността от намаляване на контрацептивната ефикасност и увеличаване на междинните кръвотечения. Пациентите, приемащи естроген съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви отклонения от



обичайните характеристики на кръвотеченията им. Ефикасността на контрацептивите може да намалее дори и при липса на междинно кръвотечение.

Хидрохлоротиазид (ХХТЗ):

ХХТЗ води до нарастване на експозицията на topiramate с около 30%.

Клиничното значение на посочените промени не е изяснено. Добавянето на ХХТЗ към терапията с topiramate може да наложи корекция на дозата на topiramate. Фармакокинетичните отнасяния на ХХТЗ в стабилно състояние не се повлияват значимо при едновременно прилагане на topiramate. Резултатите от лабораторни изследвания показват понижаване на серумния калий след прилагане на topiramate или на ХХТЗ, които са по-изразени, когато ХХТЗ и topiramate се прилагат комбинирано.

Литий: Серумните нива на лития е необходимо да се контролират в случаите, когато литият се прилага едновременно с topiramate, тъй като в зависимост от дозата на topiramate серумните нива на лития могат да се понижат или да се повишат.

Глибенкламид: При проучвания върху фармакокинетичните взаимодействия при пациенти със захарен диабет тип 2 е установено намаляване с 25% на площта под кривата (AUC) на глибенкламид след включване на topiramate (150 mg дневно) към терапията с глибенкламид (5 mg дневно). Установено е и намаляване на системните нива на активните метаболити на глибенкламид. Установено е, че фармакокинетиката на topiramate в стабилно състояние не е била променена. При добавяне на topiramate към лечение с глибенкламид или на глибенкламид към текущо лечение с topiramate трябва да се провежда щателно проследяване с цел да се гарантира адекватен контрол на захарния диабет.

Дилтиазем и флунарицин: Проучвания върху фармакокинетичните взаимодействия показват, че topiramate влияе върху фармакокинетиката на флунарицина и на дилтиазема. Съвместното прилагане на дилтиазем (240 mg) и topiramate (150 mg дневно) води до намаляване с 25% на площта под кривата (AUC) на дилтиазем и до намаляване с 18% на AUC на деацетил дилтиазем, няма ефект върху N-деметил дилтиазем и повишава с 20% AUC на topiramate.

Метформин: При проучване върху лекарствените взаимодействия, проведено върху здрави доброволци, е направена оценка на фармакокинетиката при стабилно състояние на метформин 500 mg два пъти дневно и на topiramate 100 mg два пъти дневно в плазмата, когато метформин е прилаган самостоятелно и когато метформин и topiramate са прилагани едновременно. Резултатите от това проучване показват, че средната стойност на C_{max} на метформина и средната AUC_{0-12h} нарастват съответно с 18 и с 25%, докато средната стойност на CL/F намалява с 20%, когато метформин се прилага съвместно с topiramate. Topiramate не влияе на времето на полуживот (t_{max}) на метформин. Клиничното значение на ефекта на topiramate върху фармакокинетичните отнасяния на метформин не е изяснено. Плазменият клирънс на орално приложения topiramate е видимо намален при едновременно прилагане с метформин. Степента на промяната на клирънса не е известна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетичните отнасяния на topiramate не е изяснено. При добавяне или спиране на topiramate при пациенти, провеждащи терапия с метформин, трябва да се обърне особено голямо внимание на рутинното им проследяване с цел адекватен контрол на захарния диабет.

Пиоглитазон: При проучване върху лекарствените взаимодействия, проведено върху здрави доброволци, е направена оценка на фармакокинетиката при стабилно състояние на topiramate и на пиоглитазон, когато се прилагат самостоятелно или едновременно. Установено е намаляване с 15% на $AUC_{\tau,ss}$ на пиоглитазон без промени в $C_{max,ss}$. Тези данни нямат статистически достоверност. Освен това е установено намаляване на $C_{max,ss}$ и на $AUC_{\tau,ss}$ съответно с 13 и с 16% на активния хидроксиметаболит, а също така и намаляване с 60% на $C_{max,ss}$ и на $AUC_{\tau,ss}$ на активния кетометаболит. Клиничното значение на тези данни не е изяснено. Когато topiramate се



добавя към лечение с пиоглитазон или пиоглитазон се включва към лечението с topiramate, трябва да се обърне особено голямо внимание на рутинното проследяване на пациентите с цел адекватен контрол на захарния диабет.

Рисперидон: При проучване върху лекарствени взаимодействия в условията на еднократно или на многократно дозиране е установено, че когато рисперидон се прилага едновременно с topiramate в нарастващи дози от 100, 250 и 400 mg дневно, настъпва намаляване на системната експозиция на рисперидона (прилаган в дози, вариращи от 1 до 6 mg дневно) (намаляване на AUC съответно с 16 и 33% при стабилно състояние при дози 250 и 400 mg дневно topiramate). Установени са минимални промени във фармакокинетичното поведение на рисперидон плюс активния му метаболит 9-хидроксирисперидон и липса на промени за 9-хидроксирисперидон. Не са установени достоверни промени в системната експозиция на рисперидон плюс 9-хидроксирисперидон, нито на topiramate; поради това не може да се предполага, че това взаимодействие има клинично значение.

Венлафаксин: Многократно дозиране на topiramate (150 mg дневно) при здрави доброволци не влияе върху фармакокинетиката на венлафаксин, нито на 0-дезметил венлафаксин. Многократно дозиране на венлафаксин не влияе върху фармакокинетиката на topiramate.

Други: Едновременното прилагане на topiramate с други медикаменти, предразполагащи към нефролитиаза (например ацетазоламид, триамтерен, зонисамид и витамин C >2 g дневно) може да доведе до повишаване на риска от нефролитиаза. По време на използването на topiramate трябва да се избягва прилагането на такива медикаменти, тъй като те могат да създадат физиологична среда, при която съществува повишен риск от образуване на бъбречни камъни. Не са проучвани взаимодействия с бензодиазепини.

Допълнителни проучвания върху фармакокинетични взаимодействия с други лекарства: Проведени са клинични проучвания за оценка на възможните фармакокинетични лекарствени взаимодействия на topiramate с други медикаменти. Промените на C_{max} или на AUC, които са резултат от взаимодействията, са представени накратко по-долу. Във втората колона (концентрация на едновременно прилаганото лекарство) се посочва какво става с концентрацията на едновременно прилаганото лекарство от списъка в първата колона, след като се добави topiramate. В третата колона (концентрация на topiramate) се посочва как едновременното прилагане на медикамента от списъка в първата колона променя концентрацията на topiramate.

Резюме на резултатите от Допълнителни клинични проучвания върху фармакокинетични взаимодействия с други лекарства

Едновременно прилагано лекарство	Концентрация едновременно прилагано лекарство ^a	Концентрация на topiramate ^a
Амитриптилин	↔ Увеличаване с 20% на C_{max} и на AUC на метаболита нортриптилин	Непроучено
Дихидроерготамин (перорално и подкожно)	↔	↔
Халоперидол	↔ Увеличаване с 31% на AUC на редуцирания метаболит	Непроучено
Пропранолол	↔ Увеличаване със 17% на C_{max}	Увеличаване с 16% на C_{max} и със 17% на AUC



	на 4-ОН пропранолол (TPM 50 mg на 12 часа)	пропранолол на 12 часа)
Суматриптан (перорално и подкожно)	↔	Непроучено
Пизотифен	↔	↔

^a Стойностите в % представляват промените в резултат от лечението в средната C_{max} и AUC в сравнение със същите параметри при монотерапия.

↔ = Няма ефект върху C_{max} и AUC (промяна < 15%) на изходното съединение

Непроучено = Не е проучвано

Проучванията за взаимодействия показват, че topiramate не предизвика достоверни промени в серумните нива на амитриптилин, пропранолол или дихидроерготамин мезилат. Комбинацията на topiramate с всяко едно от тези лекарства е била понасяна добре и не е имало нужда от корекции на дозата.

Лабораторни изследвания:

Данните от клиничните проучвания показват, че topiramate е свързан с понижаване средно с 4 mmol/l на серумното ниво на бикарбонатите (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Общо за рисковете, свързани с епилепсията и антиепилептичните медикаменти:

- Жените, при които има вероятност от забременяване, и жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани от специалист.
- В случаите, когато жената планира да забременее, е необходимо да се преразгледа необходимостта от прилагане на антиепилептично лечение.
- Рискът от вродени дефекти в поколението на майки, лекувани с антиепилептични медикаменти, е 2 до 3 пъти по-висок от обичайното. Най-често се съобщава за заешка уста, сърдечносъдови малформации и дефекти на нервната тръба.
- Множествената антиепилептична терапия може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, поради което е много важно да се прилага монотерапия във всички случаи, когато това е възможно.
- Антиепилептичната терапия не трябва да се спира изведнъж, тъй като това води до гърчове вследствие на прекратяване на лечението, които могат да имат сериозни последици както за майката, така и за детето.

Рискове, свързани с topiramate:

Topiramate е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъховете topiramate минава през плацентната бариера.

Не са провеждани проучвания върху прилагането на topiramate при бременни жени.

В случаите, когато се прилага за профилактика на мигрена, topiramate е противопоказан при бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако не използват ефективен метод за контрацепция.

В случаите, когато се прилага за епилепсия, topiramate не трябва да се използва по време на бременност, освен в случаите, в които според преценката на лекаря ползата от прилагането му надвишава възможния риск за фетуса. Трябва да се имат предвид както рискът за фетуса, така и



експозицията на topiramate, така и рискът за майката поради рязкото прекратяване на лечението с topiramate. Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват ефективна контрацепция.

Преди започване на лечението с topiramate жените с детероден потенциал трябва да бъдат напълно информирани за възможните ефекти на topiramate върху неродения фетус, като рисковете трябва да се обсъдят с пациента във връзка с ползата от лечението с topiramate.

В постмаркетинговия период се съобщава за хипоспадия при новородени от мъжки пол след интраутеринна експозиция на topiramate, прилаган самостоятелно или заедно с други антиконвулсанти; не е установена обаче причинно-следствена връзка с topiramate.

Кърмене

Topiramate се отделя в кърмата при плъхове в период на лактация. Не са провеждани контролирани проучвания за оценка на отделянето на topiramate в човешката кърма. Данни от ограничен брой наблюдения при пациенти показват, че е налице висока степен на екскреция на topiramate в кърмата. Topiramate не трябва да се прилага в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Topiramate може да повлияе в значителна степен на способността за шофиране и работа с машини. Topiramate може да причини нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система, и може да има по-силно седативно действие, отколкото другите антиепилептични медикаменти. Вероятно е да се появи сънливост. В допълнение, съществуват съобщения за нарушение на зрението/замъглено и неясно виждане. Дори да са само леки до умерени по степен, без да са значителни, такива нежелани лекарствени реакции може да са потенциално опасни при пациенти, които шофират моторно превозно средство или работят с машини, особено докато не премине периодът, през който пациентът на базата на собствения си опит установява как точно му се отразява приемът на медикамента.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежеланите лекарствени реакции на topiramate се основава на данни от 1800 лица, участвали в клиничните проучвания.

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$

Редки $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$

Системо- органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Замаяност, умора, сънливост, нервност, главоболие, гадене	Болки в скелетните кости, алергични реакции, безсъние		
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на телесна маса	Метаболитна ацидоза		



Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, епистаксис, пурпура, левкопения, тромбоцитопения		Неутропения
Психични нарушения	Трудности с паметта, анорексия, обърканост и забавени психомоторни реакции, депресия, нарушения при концентриране на вниманието, тревожност	Апатия, астения, еуфория, емоционална лабилност, ажигираност, когнитивни проблеми, намалено либидо, агресивни реакции, психоза или психотични симптоми	Халюцинации, разстройство на личността, суицидно мислене, опити за самоубийство	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		Запек, болки в корема	Диария, повръщане и суха уста	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция	Фоликулит и сърбеж	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урина, нефролитиаза		
Нарушения на нервната система	Атаксия, парестезия, нарушения на говора, афазия	Тремор, нарушена координация, ненормална походка, нистагъм, извратен вкус	Хипокинезия, ступор	
Хепато-билиарни нарушения				Повишени стойности на чернодробните ензими
Нарушения на очите	Диплопия, ненормално виждане			Остра миопия и вторична глаукома със затворен ъгъл, болки в очите



Нарушения на възпроизводи телната система и гърдата		Менструални нарушения, импотентност		
---	--	-------------------------------------	--	--

При пациенти, лекувани с topiramate като допълваща терапия, се съобщава за приблизително 1 случай на тромбемболично събитие на 100 пациента. По-голямата част от тези пациенти са били лекувани повече от половин година и при тях е съществувал повече от един рисков фактор. Не е установена връзка с topiramate.

Тъй като topiramate най-често се предписва едновременно с други антиепилептични лекарства, е трудно да се определи кои лекарства са свързани с нежеланите лекарствени реакции, ако изобщо съществува някаква връзка.

В качествено отношение нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания, в които е прилагана монотерапия, са били като правило подобни на тези, наблюдавани при клинични проучвания, в които третирането е било под формата на допълваща терапия. Като се изключат парестезиите и умората, съобщаваната честота на поява на посочените нежелани лекарствени събития е била подобна или по-ниска в клиничните проучвания с прилагане на монотерапия. При двойно-слепи клинични проучвания клинично значимите нежелани лекарствени събития, които са възниквали с честота, равна или по-висока от 10%, сред възрастни пациенти, лекувани с topiramate, включват: парестезии, главоболие, умора, замаяност, сънливост, намаляване на телесната маса, гадене и анорексия.

Според данните за употреба след пускане на пазара от пациенти, лекувани с topiramate, са получени съобщения за редки случаи на повишени нива на чернодробните ензими, за метаболитна ацидоза и съобщения за единични случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, а също така и за конвулсии след спиране на лечението с topiramate (дори и при пациенти без анамнеза за епилепсия). Данните от клиничните проучвания показват, че topiramate е свързан с понижаване средно с 4 mmol/l на серумното ниво на бикарбонатите (вж. също и точка 4.4). При употреба на topiramate се съобщава за реди случаи на олигохидроза, която понякога е придружена от симптоми на втрисане и зачервяване на лицето. По-голямата част от тези съобщения се отнася за случаи на деца. Съобщенията за събития, свързани със самоубийство, са нечести (вж. точка 4.4).

Постъпили са и единични съобщения за кожни були и лигавични реакции (включително еритема мултиформе, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). По-голямата част от тези съобщения се отнася за пациенти, които са приемали други медикаменти, също свързани с поява на кожни були и лигавични реакции.

Съобщава се за редки случаи на остра миопия и вторична глаукома със затворен ъгъл при пациенти, приемащи topiramate (вж. също и точка 4.4). Симптомите включват остро настъпващи загуба на зрителна острота и/или болка в очите и по правило се появяват до 1 месец след започване на лечението с topiramate. Засегнатите са както пациенти в детска възраст, така и възрастни.

Съобщения за преходна слепота са получавани много рядко в постмаркетинговия период. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с приложеното лечение.

Деца на възраст ≥ 2 години:

В допълнение към изброените по-горе нежелани лекарствени реакции в клинични проучвания при деца на възраст ≥ 2 години са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: хиперкинезия, анормално поведение, хиперсаливация.



При двойно-слепи клинични проучвания за мигрена честотата на дозозависимите нежелани лекарствени реакции по правило е по-ниска, отколкото при проучванията за епилепсия, тъй като в проучванията за мигрена се използват по-ниски дози.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране на topiramate. Признаците и симптомите включват конвулсии, сънливост, нарушения на говора, замъглено, неясно виждане, диплопия, нарушение на концентрацията, летаргия, анормална координация, ступор, хипотония, болки в корема, ажитираност, замаяност, главоболие и депресия. В повечето случаи не е имало сериозни клинични последици, но се съобщава за случаи на смърт след предозиране на множество лекарства, сред които и topiramate.

Предозирането на topiramate може да доведе до тежка метаболитна ацидоза.

Един пациент, погълнал доза, изчислена на 96–110 g topiramate, е бил приет в болница в кома, която е продължила 20–24 часа и е завършила с пълно оздравяване след 3–4 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептични средства; Антимигренозни препарати
АТС код: N03AX11

Topiramate се класифицира като сулфаматно заместен монозахарид. Дефинирани са три фармакологични свойства на topiramate, които вероятно допринасят за неговата антиконвулсивна активност:

Topiramate намалява честотата на генериране на акционни потенциали в неврони, подложени на трайно поддържана деполяризация, което доказва зависима от състоянието блокада на потенциал-зависимите натриеви канали.

Topiramate значително усилва активността на GABA в някои от GABA рецепторите, но няма видим ефект върху активността на N-метил-D-аспартата (NMDA) на ниво подтип рецептори за NMDA.

Topiramate има слабо антагонистично действие върху възбудната активност на глутаматните рецептори от подтип за каинат/AMPA.

Освен това topiramate инхибира някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слабо изразен, отколкото при ацетазоламида, известен инхибитор на карбоанхидразата, и не се приема за основен компонент на антиепилептичната активност на topiramate.

Ефикасността на topiramate при профилактика на мигрената е била подложена на оценка чрез многоцентрови проучвания. Обобщените резултати от проучванията за оценка на topiramate в дози от 50, 100 и 200 mg дневно са установили среден процент на намаляване на първичния критерий за ефикасност, т.е. средната месечна периодична честота на мигрената, съответно 35, 51 и 49% в сравнение с 21% за групата на плацебо.

Едно друго многоцентрово проучване и едно допълнително проучване показват, че месечната честота на мигренозните епизоди (първичният критерий) не показва статистически достоверна разлика в сравнение с честотата на изходното ниво по време на третиране с плацебо.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Topiramate се резорбира бързо. След перорален прием на 400 mg са необходимо приблизително 2 часа за достигане на C_{max} . Topiramate показва линейна фармакокинетика, с пропорционални на дозата плазмени концентрации в рамките на изследвания диапазон от дози от 200–800 mg дневно. Липсват данни от интравенозно прилагане. Въз основа на данните за открита радиоактивност в урината при прилагане на доза от 100 mg topiramate, белязан с ^{14}C , е установено, че абсорбцията на topiramate е минимум 81%. На базата на данните от изследването на урината може да се изчисли, че бионаличността е приблизително 50%. Храната няма клинично значимо влияние върху topiramate. Вариабилността в кинетичните отнасяния е 25–35%. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) при здрави доброволци, наблюдавана при многократно прилагане на доза от 100 mg два пъти дневно, е приблизително 7 $\mu g/ml$.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение според изчисленията е 0,55–0,8 l/kg. Обемът на разпределение показва зависимост от пола, като при жените той представлява приблизително 50% от обема на разпределение при мъжете. Topiramate се свързва с еритроцитите, но най-вероятно при 3–10 $\mu g/ml$ настъпва насищане на свързването. Степента на свързване с плазмените белтъци е 13–17%. Няма информация за разпределението му в гръбначномозъчната течност.

Метаболизъм

Topiramate претърпява умерен по количество метаболизъм (приблизително 20%) при здрави доброволци. След едновременно прилагане на антиепилептични лекарства, за които е известно, че имат ензимно-индуциращ ефект, метаболизмът може да нарасне до 50%. Охарактеризирани и идентифицирани са шест метаболита, изолирани от човешка плазма, урина и изпражнения.

Елиминиране

Бъбречният клирънс е приблизително 18 ml/min. Тази стойност е много по-ниска от очакваната, което показва, че съществува тубуларна реабсорбция на topiramate. Като цяло плазменият клирънс е приблизително 20 до 30 ml/min след перорално приложение. Най-важният път на елиминиране на topiramate и метаболитите му е през бъбреците.

При многократно прилагане на дози от 50 и 100 mg topiramate два пъти дневно средното време на полуживот е приблизително 21 часа. При пациенти с нормална бъбречната функция за постигане на стабилна концентрация са достатъчни 4 до 8 дни, докато при пациенти с умерено до тежко увредена бъбречна функция са необходими 10 до 15 дни лечение. Плазменият и бъбречният клирънс на topiramate са по-ниски при пациенти с увредена бъбречна функция.

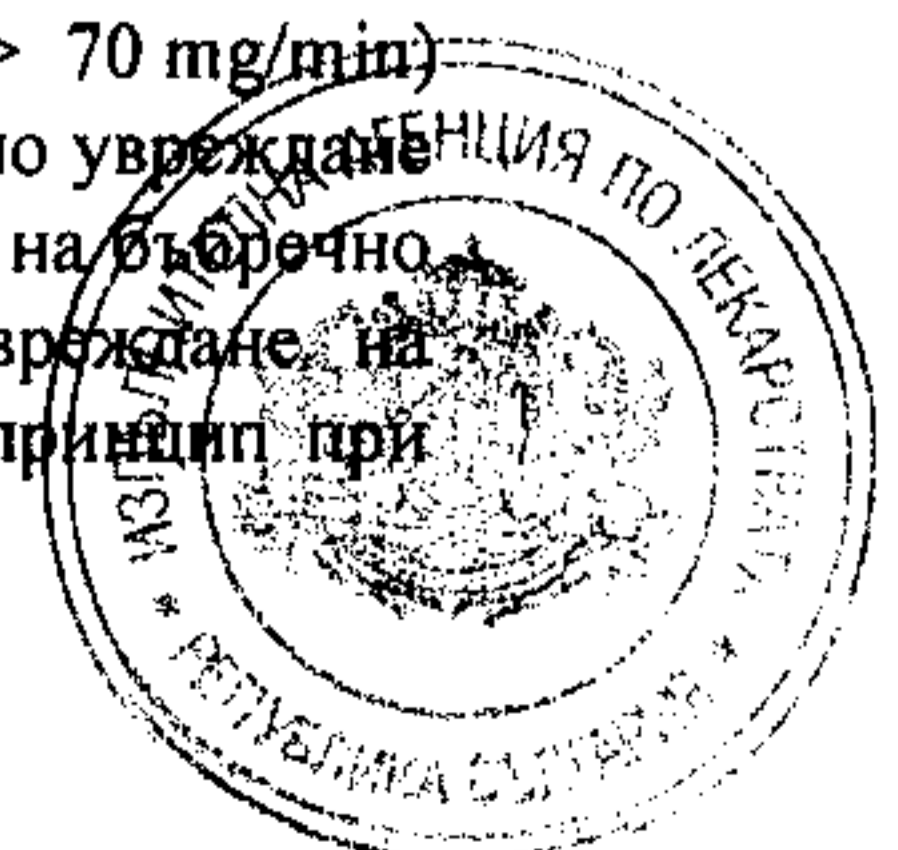
Специални групи пациенти

Деца:

Зависимият от телесното тегло клирънс на topiramate е по-висок при деца, отколкото при възрастни. Времето на полуелиминиране достига приблизително 7 часа при деца на възраст 2 години и приблизително 15 часа при деца на възраст 4–17 години. Серумните концентрации са около 33% по-ниски, отколкото при възрастни (предполага се, че дозата е определена в зависимост от телесното тегло).

Нарушение на бъбречната функция:

В сравнение със случаи на нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $> 70 ml/min$) клирънсът на topiramate е с 42% по-нисък при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30–69 ml/min) и с 54% по-нисък при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 ml/min$). При някои пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция може да е налице и по-голямо намаляване на клирънса. По принцип при



пациенти с умерено или тежко увреждане на бъбречната функция се препоръчва прилагане на половината от обичайната дневна доза.

Нарушение на чернодробната функция:

Плазменият клирънс на topiramate е по-нисък с 20–30% при пациенти с умерена до тежка степен на нарушение на чернодробната функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания върху общата токсичност е установена топирамат-индуцирана токсичност, като критичните органи са стомахът, бъбреците, пикочният мехур и кръвта (анемия). Токсичността се проявява при нива на системна експозиция на животни, които са по-ниски от очакваните нива на експозиция при пациенти, подложени на лечение с препоръчителната дозировка. Клиничното значение на тези данни не е изяснено, но не бива да се пренебрегва.

Умерено инхибиране на бързите калиеви канали е доказано *in vitro*, което предполага потенциален риск от удължаване на QT комплекса при прилагане на високи дози в присъствие на други аритмогенни фактори.

Както и останалите антиепилептични медикаменти, topiramate е тератогенен за мишки, плъхове и зайци. Общият брой на малформации на фетуса при мишки нараства при всички третирани с медикамента групи, но не са наблюдавани статистически достоверни разлики, нито зависимости доза–ефект по отношение на всички или на някои специфични малформации, което подсказва, че може би роля играят други фактори, например токсичност за майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

- лактоза монохидрат,
- микрокристална целулоза,
- прежелатинизирано царевично нишесте,
- натриев нишестен гликолат (тип А),
- магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

- хипромелоза
- макрогол 400
- полисорбат 80
- титаниев диоксид (E171).
- оранжево-жълто S (E110) (само от 50 mg),
- жълт железен оксид (E172) (само от 50, 100, 200 mg),
- червен железен оксид (E172) (само от 100, 200 mg).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Пластмасови бутилки

- Да не се съхранява над 25°C.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Блистери

- Да не се съхраняват над 25°C.
- Съхранявайте в оригиналните блистери, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Този лекарствен продукт се предлага в пластмасови бутилки от HDPE със защитени срещу манипулиране, отварящи се чрез повдигане капачки от LDPE, съдържащи 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 или 200 филмирани таблетки. В бутилките е поставен и влагопоглъщащ контейнер със силикагел.

Този лекарствен продукт се предлага и в блистери от алуминиево фолио, съдържащи 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 и 120 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

Medicamenta a.s.
Belohorska 39, Prague 6,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

