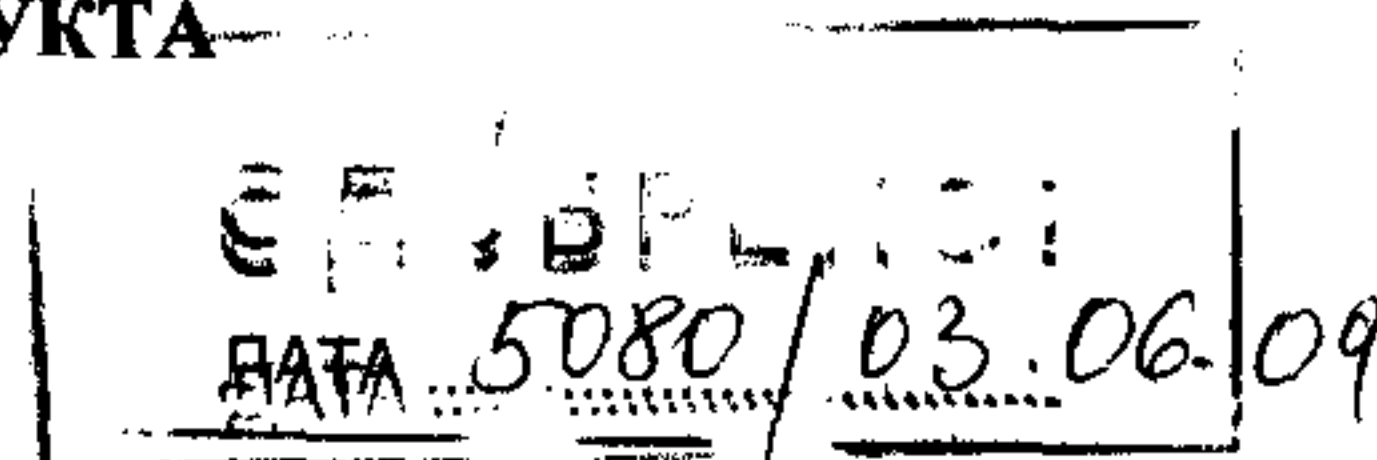


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Topilex 25 mg film-coated tablets
Топилекс 25 mg филмирани таблетки

Topilex 50 mg film-coated tablets
Топилекс 50 mg филмирани таблетки

Topilex 100 mg film-coated tablets
Топилекс 100 mg филмирани таблетки

Topilex 200 mg film-coated tablets
Топилекс 200 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25, 50, 100 или 200 mg топирамат.

Помощни вещества:

25 mg филмирани таблетки:
Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

50 mg филмирани таблетки:
Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

100 mg филмирани таблетки:
Всяка таблетка съдържа 0,05 mg сънсет жълто (E 110).

200 mg филмирани таблетки:
Всяка таблетка съдържа 3,2 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Топилекс 25 mg се предлага под форма на бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 50 mg се предлага под форма на жълти, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 100 mg се предлага под форма на оранжеви, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

Топилекс 200 mg се предлага под форма на розови, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни и юноши над 12 години: Монотерапия при пациенти с парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни и юноши над 12 години: Допълнителна терапия при пациенти с парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни: Втори избор за профилактично лечение на мигрената.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се постепенно титриране на дозата до достигане на ефективна доза, с оглед избягване на дозозависими нежелани реакции.

Не е необходимо определяне на плазмени нива за оптимизиране на лечението с топирамат.

Предлагат се други дози на този лекарствен продукт, в случай, че не може да се осъществи или не е удобно прилагането на определената доза.

Начин на приложение:

Таблетките не трябва да се разделят/чупят.

Топирамат може да се приема без значение от приема на храна с достатъчно количество течност.

Монотерапия за възрастни и юноши над 12 години

Титрирането трябва да започне с приемане на 25 mg еднократно, вечер, в продължение на 1 седмица. След това дозата трябва да се повишава на 1-2 седмичен интервал с по 25-50 mg дневно и да се приема на два приема. Ако пациентът не може да понесе титрирането, трябва да се прилагат по-малки повишавания на дозата или по-дълги интервали между тях. Големината и титрирането на дозата трябва да се определят в зависимост от клиничния резултат.

Препоръчителната начална таргетна доза за монотерапия с топирамат при възрастни е 100 mg дневно, а максималната дневна доза - 400 mg.

При преустановяване на съвместния прием на други антиепилептични лекарствени продукти, с оглед преминаване на монотерапия с топирамат, трябва да се вземат под внимание евентуалните ефекти по отношение контрола на гърчовете. В случай, че безопасността на пациента не налага бързо преустановяване на едновременно провежданото антиепилептично лечение, се препоръчва постепенно спиране на другия антиепилептичен медикамент с една трета от дозата за седмица.

При преустановяване на приема на индуциращи ензимите лекарствени продукти с възможно повишаване на нивата на топирамат. При клинични показания, може да се наложи намаляване на дозата на топирамат.



Препоръките относно дозировката се отнасят за всички възрастни, включително и за тези в напреднала възраст, при отсъствие на изразено бъбречно заболяване (вж. точка 4.4)

Като допълнителна антиепилептична терапия при възрастни и юноши над 12 години:

Титрирането на дозата трябва да започне с 25-50 mg, приети вечер, през първата седмица. Общата дневна доза трябва да се повишава с по 25-50 mg през едноседмичен или двуседмичен интервал и трябва да се приема на два приема. Титрирането на дозата трябва да се определя от клиничния резултат.

При клинични изпитвания е установено, че минималната ефективна доза за допълнителна терапия е 200 mg дневно. Ето защо, тази доза се приема за минималната ефективна доза. Обичайната дневна доза е 200 mg до 400 mg, приложена в два отделни приема. При някои пациенти се постига добър контрол на гърчовете с еднократна дневна доза. При някои пациенти е възможно да се наложи използване на дози до 800 mg дневно.

Профилактика на мигрена при възрастни:

Титрирането на дозата започва с 25 mg вечер в продължение на 1 седмица. Повишаването на дозата трябва да става с 25 mg на ден през едноседмичен интервал. В случай, че пациентът не понася титрирането, повишаването на дозата трябва да става през по-големи интервали.

Препоръчителната обща дневна доза на топирамат за лечение и профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg на ден, приети на два приема. По-високите дози не водят до по-добър ефект. При някои пациенти може да има добър ефект при обща дневна доза от 50 mg. Дозата и титрирането трябва да се определят от клиничния резултат.

Приложение при деца:

Има ограничена информация за употребата на лекарствения продукт при деца под 12 годишна възраст.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

При пациенти с умерена (креатининов клирънс 30-69 ml/min) или тежка (креатининов клирънс под 30 ml/min) бъбречна недостатъчност, се препоръчва започване на лечението с половината от обичайната доза и титриране с по-малки дози на по-дълги интервали. Както при всички пациенти, титрирането на дозата трябва да се извършва въз основа на терапевтичните резултати, като се има предвид, че при болни с увреждане на бъбреците, периодът за достигане на равновесни плазмени концентрации след всяка промяна на дозата може да бъде по-дълъг. Достигането на равновесни плазмени концентрации при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност може да изисква период от 10-15 дни, в сравнение с 4-8 дни при болните с нормална бъбречна функция.

Топирамат трябва да се прилага внимателно при болни с увредена чернодробна функция, тъй като може да бъде намален неговия клирънс.

Пациенти на хемодиализно лечение:

Тъй като топирамат се отстранява от кръвта чрез хемодиализа, в дните на хемодиализни процедури трябва да се прилага допълнителна доза от продукта, отговаряща приблизително на половината от дневната доза. Допълнителната доза



трябва да се раздели на два приема в началото и края на хемодиализната процедура. Тя може да е различна в зависимост от характеристиката на използваните диализна апаратура и консумативи. Както и при другите пациенти, титрирането на дозата се осъществява в зависимост от клиничните резултати (напр. контрол на гърчовете, избягване на нежелани реакции).

Преустановяване на лечението:

Лечението с антиепилептични лекарствени продукти, включително топирамат, трябва да се прекратява постепенно, с оглед минимизиране на риска от зачестяването на гърчовете. При проведени клинични изпитвания, дозите са намалявани със 100 mg дневно, на седмични интервали.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Лечение при профилактика на мигрена: При бременност и жени във фертилна възраст в случай, че не използват ефективен контрацептивен метод. При бременност, гърчовете представляват значителен риск за майката и детето. Ето защо, предотвратяването на гърчовете с топирамат, приложен в съответствие с точните показания, превишава риска от поява на малформации. Предотвратяването на мигренозни пристъпи, обаче, не превишава този риск. Следователно, употребата на топирамат за профилактика при мигрена е противопоказана при бременност и при жени във фертилна възраст в случай, че не използват ефективен контрацептивен метод (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Топирамат и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците. Лекарственият продукт трябва да се прилага внимателно при болни с умерена или тежка бъбречна недостатъчност. Във връзка с намалено излъчване са възможни кумулиране на продукта и по-дълъг период за достигането на равновесни плазмени концентрации. Титрирането на дозата трябва да се осъществява на по-дълги от обичайните интервали от време (вж. точка 4.2).

Хидратация

По време на лечението с топирамат е важно да се осигури адекватна хидратация. Хидратацията може да намали риска от нефролитиаза (вж. по-долу). При лечение с топирамат може да се намали изпотяването, особено при педиатрични пациенти. При лечение с топирамат, физическите усилия или престоя в топла температурна среда може да увеличат риска от топлинно-свързани нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Нефролитиаза

Има повишен риск от образуване на камъни в бъбреците и свързаните с това симптоми, като бъбречна колика, болка в бъбрека или хълбока, особено при пациенти, предразположени към нефролитиаза.

Рисковите фактори за нефролитиаза включват предшестваща бъбречна ~~калкулроза~~, фамилна история за нефролитиаза и хиперкалциурия. Никой от тези ~~рискови фактори~~ не може със сигурност да предскаже образуването на камъни по време на ~~лечението с~~



топирамат. Съществува и повишен риск при болни, които приемат други калкулообразуващи лекарствени продукти (Ацетазоламид, Триамтерен, Витамин С > 2 g дневно). По време на лечението с топирамат, трябва да се избягва прием на подобни продукти и прилагане на кетогенни диети, тъй като те може да създадат физиологични условия за повишен риск от образуване на конкременти.

Чернодробна недостатъчност

Топирамат трябва да се прилага внимателно при болни с увредена чернодробна функция, тъй като отделянето на продукта може да бъде забавено.

Остра миопия и вторичен закритоъгълен синдром

Има съобщения за вторична закритоъгълна глаукома с остра миопия при пациенти, получаващи топирамат (вж. също точка 4.8). Лечението включва спиране на топирамата възможно най-бързо по преценка на лекуващия лекар и вземане на подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане.

Метаболитна ацидоза

При лечение с топирамат може да се наблюдава хиперхлоремична метаболитна ацидоза (т.е. понижени концентрации на бикарбонати в серума под референтните граници при отсъствие на респираторна алкалоза). Намаляването на серумния бикарбонат се дължи на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. Това се наблюдава обикновено в началото на лечението, въпреки че може да се появи на всеки етап. Обикновено то е леко до умерено изразено (средно намаление от 4 mmol/l при дневни дози от 100 и повече милиграма при възрастни и приблизително 6 mg/kg на ден при деца). В редки случаи се наблюдава понижаване на стойностите под 10 mmol/l. Някои състояния или терапии, които предразполагат към развитие на ацидоза (бъбречни заболявания, тежки дихателни нарушения, епилептичен статус, диария, хирургични интервенции, кетогенна диета или определени лекарства) могат да задълбочат ацидозния ефект на топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза повишава риска от образуване на камъни в бъбреците.

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да предизвика остеомаляция (рахит) и да забави техния растеж. Ефектът на топирамат върху растежа и свързаните с костната система усложнения не са проучвани системно при деца или възрастни.

По време на лечението с топирамат се препоръчва определяне на серумните бикарбонатни концентрации, особено при пациенти със заболявания или провеждащи лечения, които предразполагат към метаболитна ацидоза. Ако се развие и персистира метаболитна ацидоза, трябва да се прецени необходимостта от намаляване на дозата или прекъсване на лечението с топирамат (с постепенно намаляване на дозата).

Промени в настроението/ депресия

При пациенти, лекувани с топирамат са наблюдавани депресивни състояния и промени в настроението (вж. точка 4.8). Болните трябва да бъдат проследявани за признаци на депресия и при необходимост да се насочат за провеждане на подходящо лечение.



Суицидни опити

При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептици също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при топирамат.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Профилактика на мигрена при възрастни

При продължителен прием на топирамат за профилактика на мигрена е необходимо редовно измерване на телесното тегло на пациентите и проследяването им за постоянна загуба на телесно тегло. При клинично значима загуба на телесно тегло, трябва да се прецени необходимостта от преустановяване на приема на лекарствения продукт.

Загуба на тегло

При пациентите, при които се установява загуба на телесно тегло по време на лечението с лекарствения продукт, може да се прецени необходимостта от прием на хранителни добавки.

При деца, които провеждат лечение с топирамат, трябва редовно да се измерва телесното тегло и степента на нарастване на телесната маса трябва да се сравнява със стандартните нормативи.

Лактоза

Топилекс 25 mg, 50 mg и 200 mg, филмирани таблетки, съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени отклонения, като галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Сънсет жълто (E110)

Топилекс 100 mg, филмирани таблетки, съдържа сънсет жълто (E110). Сънсет жълто (E110) може да предизвика алергични реакции.

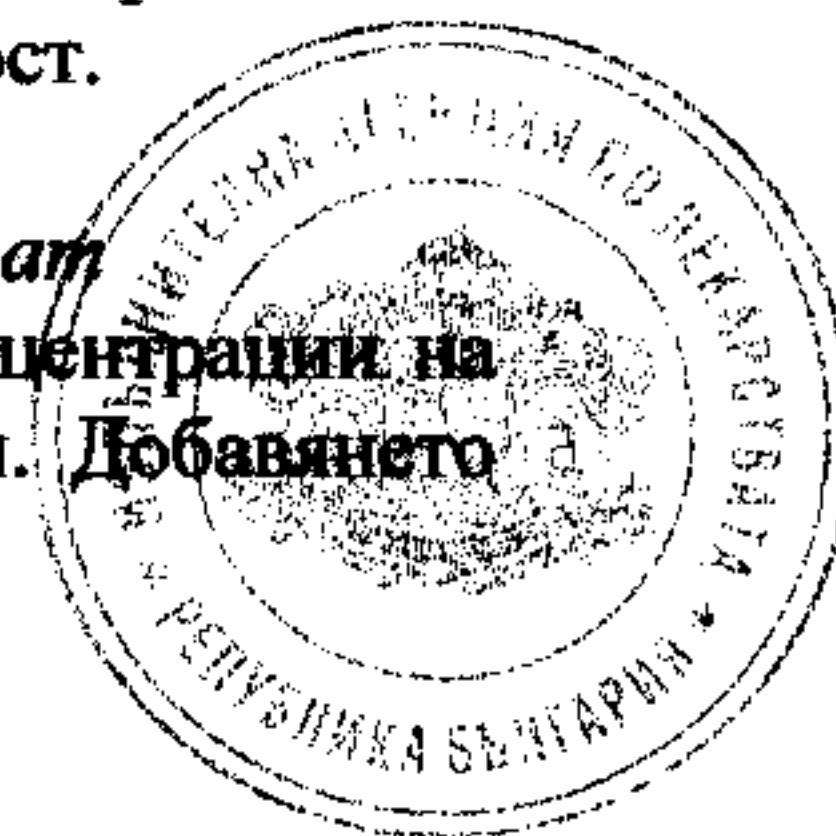
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на топирамат върху други антиепилептични лекарствени продукти

Не е наблюдаван или е отчетен незначителен ефект върху равновесните плазмени концентрации на карбамазепин, валпроева киселина или ламотрижин при прибавянето на топирамат към терапията с тези лекарствени продукти. При отделни пациенти, едновременното лечение с топирамат и фенитоин може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на фенитоина. Ето защо, плазмените нива на фенитоина трябва да се контролират при пациенти с прояви на фенитоинова токсичност.

Ефекти на други антиепилептични лекарствени продукти върху топирамат

При едновременно лечение с фенитоин и карбамазепин, плазмените концентрации на топирамат се понижават, вероятно във връзка със засилен метаболизъм. **Добавянето**



или прекъсването на лечението с фенитоин и карбамазепин към терапията с топирамат може да наложи промяна на дозата на последния. Това трябва да се определи от клиничния ефект.

Добавянето или прекъсването на лечение с валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на топирамат. Съобщава се за редки случаи на енцефалопатия, с или без хиперамонемия, при пациенти, лекувани едновременно с топирамат и валпроева киселина или други антиепилептични лекарства.

Взаимодействие с други лекарствени продукти

Дигоксин: Площта под кривата доза-ефект (AUC) за еднократна доза дигоксин намалява с 12% при съпътстващо лечение с топирамат. При едновременно приложение на дигоксин и топирамат, трябва внимателно да се проследяват серумните нива на дигоксин. Те трябва да се проследяват и след прекъсване на лечението с топирамат.

Контрацептиви: При проучване за фармакокинетични взаимодействия при здрави доброволци, приемащи перорални контрацептиви (комбинирани контрацептиви) съдържащи 1 mg норетистерон и 35 микрограма етинолоестрадиол и топирамат в дневни дози от 50-200 mg, не са отчетени промени на AUC за оралните контрацептиви. При друго проучване, обаче, в което лекарственият продукт е използван като допълнително средство към терапия с валпроат в дневни дози от 200, 400 и 800 mg е установено статистически значимо понижаване на AUC на етинилестрадиол (съответно с 18%, 21% и 30%). Клиничната значимост на наблюдаваните промени е неизвестна. При пациенти, които приемат перорални контрацептиви едновременно с топирамат, трябва да се има предвид риска от намаляване на контрацептивния ефект и повишена опасност от кървене по време на междуменструалните периоди. Пациентките, които приемат перорални контрацептиви, съдържащи естроген трябва да бъдат предупреждавани да съобщават на лекуващия лекар за всяка промяна в протичането на менструалния цикъл.

Хидрохлортиазид (HCTZ): HCTZ увеличава AUC на топирамат с около 30%. Клиничната значимост на тази проява е неизвестна. Добавянето на HCTZ към лечението с топирамат може да наложи промяна в дозата на последния. Не е установено значително повлияване на фармакокинетиката на HCTZ при едновременен прием с топирамат. Данните от лабораторните изследвания показват намаляване на серумния калий след прием на топирамат и HCTZ, което е по-изразено при съвместно прилагане на двата лекарствени продукта.

Метформин: При проведено проучване върху здрави доброволци за взаимодействие между лекарствата, е направена оценка на равновесната фармакокинетика на метформин, приложен в доза от 500 mg два пъти дневно, самостоятелно или едновременно с топирамат, приет в доза 100 mg два пъти дневно. При едновременно прилагане с топирамат, резултатите от проучването показват повишаване на средните стойности на C_{max} и на AUC 0-12 ч. на метформин съответно с 18% и 25%, докато средните стойности на CL/F се понижават с 20%. Клиничната значимост на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин е неизвестно. При едновременно прилагане на топирамат с метформин, се отчита намаляване на оралния плазмен клирънс на топирамат. Степента на промяна на клирънса е неизвестна. Клиничната значимост на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат е неизвестно. Когато топирамат се добави или се прекъсне лечението с него при



пациенти, които провеждат лечение с метформин, трябва да се обърне специално внимание на рутинното проследяване на стойностите на кръвната захар за съответен контрол върху заболяването им от диабет.

Взаимодействие с алкохол: При едновременен прием на топирамат и алкохол е възможно усилване на ефектите върху ЦНС. Не се препоръчва едновременен прием на топирамат с алкохол или други депресанти на ЦНС.

Пиоглитазон: При проведено проучване не е установено съществено повлияване на равновесната фармакокинетика на топирамат при едновременно прилагане с пиоглитазон. Установено е намаляване с 15% на AUC на пиоглитазон и на неговите активни (но по-малко мощни) хидрокси- и кето-метаболити с 16% и с 60%. Клиничната значимост на тези промени е неизвестно. При прибавяне на топирамат към лечението с пиоглитазон или добавяне на пиоглитазон към лечението с топирамат, както и при преустановяване приема на пиоглитазон при съвместната терапия, болните със захарен диабет трябва да бъдат внимателно следени с оглед адекватен контрол на кръвната захар.

Допълнителни проучвания на фармакокинетиката на лекарствени взаимодействия: Топирамат не променя AUC на амитриптилин, но повишава AUC на активния метаболит на амитриптилин – нортриптилин с 20%. Клиничната значимост на тази промяна е неизвестна.

Топирамат не променя AUC на халоперидол. Въпреки това, лекарственият продукт повишава AUC на активния метаболит след редуция на халоперидол с 31%. Клиничната значимост не е известна.

Няма фармакокинетични взаимодействия между топирамат и пропранолол, дихидроерготамин или пизотифен.

Топирамат не оказва влияние върху фармакокинетиката на суматриптан (приложен перорално или подкожно)

Потенциални взаимодействия, които не са проучени:

Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да окаже влияние върху други активни вещества, които се метаболизират посредством този ензим, като диазепам, имипрамин, моклобемид, прогванил, омепразол, но тази възможност не е проучена.

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на едновременен прием на карбоанхидразни инхибитори (напр. султиам, зонизамид) и топирамат. Комбинацията между тези лекарствени продукти може да увеличи нежеланите лекарствени реакции поради инхибиране на карбоанхидразата.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Наблюдавана е по-голяма честота на малформациите (малформации на черепа и крайниците, сърдечна недостатъчност) при употреба на определени антиепилептични лекарствени продукти през първия триместър на бременността.

Рискът от поява на малформации се увеличава при провеждане на комбинирано лечение и по тази причина е важно да се прилага монотерапия, когато това е възможно.



Проучвания при животни (мишки, плъхове и зайци) показват, че топирамат има тератогенни ефекти. При зайци е установено, че топирамат преминава плацентарната бариера.

При жени с детероден потенциал е необходим съвет от специалист. Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват ефективна контрацепция.

При жени, които планират да забременеят, необходимостта от провеждане на антиепилептично лечение трябва да бъде преразгледана.

Епилепсия

Няма данни за употреба на топирамат при бременни жени. Въпреки това, топирамат трябва да се използва по време на бременност, само в случай, че евентуалните ползи превишават потенциалния риск.

Налице са пост-маркетингови данни за случаи с хипоспадия при бебета от мъжки пол, които са били подложени на вътрематочно действие на топирамат, използван самостоятелно или като добавка към други антиепилептични лекарствени продукти. Не е установена причинно-следствена връзка с топирамат.

Нарушаването или прекъсването на профилактиката на гърчовете може да доведе до сериозен риск, както за майката, така и за плода, който вероятно надвишава риска от развитие на малформации.

По време на бременност, антиепилептичните лекарствени продукти трябва да се предписват съобразно с посочените по-горе данни.

Профилактика при мигрена

Лечение за профилактика на мигрена: прилагането на топирамат е противопоказано по време на бременност и при жени с детероден потенциал без прилагане на ефективен метод за контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Топирамат се екскретира в майчиното мляко. Данните от ограничен брой проучвания сочат за съотношение между плазмата и майчиното мляко 1:1. По тази причина, трябва да се съпоставят значимостта на кърменето и необходимостта от прилагане на лекарствения продукт при майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Топирамат оказва въздействие върху централната нервна система и може да предизвика сънливост, замаяност и други свързани прояви. Тези нежелани лекарствени реакции може да крият потенциална опасност при пациенти, които управляват моторно превозно средство или работят с машини, особено преди пациентът да има опит с приема на медикамента.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при прилагане на топирамат се основават на данни от клинични изпитвания, в които са включени 1800 души.

Много чести ($\geq 1/10$)



Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
 Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
 Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
 Много редки ($\leq 1/10\ 000$)

Система Орган Клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, епистаксис, пурпура, левкопения, тромбоцитопения		Неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на тегло	Метаболитна ацидоза		
Психични нарушения	Затруднения в паметта, анорексия, обърканост и забавена психомоторна дейност, депресия, затруднения в концентрацията, безпокойство	Апатия, астения, еуфория, емоционална лабилност, нервност, проблеми с координацията, намалено либидо, агресивни реакции, психоза или психотични симптоми	Халюцинации, личностни нарушения, суицидна идеация, суицидни опити	
Нарушения на нервната система	Атаксия, парестезии, говорни нарушения, афазия	Тремор, проблеми с координацията, изменения в походката, нистагъм, извратен вкус	Хипокинезия, ступор	
Нарушения на очите	двойно виждане замъглено зрение			Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома, болка в очните ябълки
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения			Диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		Запек, коремни болки	Диария, повръщане и сухота в устата	
Хепато-билиарни нарушения				Повишени нива на трансаминазите



Система Орган Клас	Много често	Често	Нечесто	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция	Фоликулит и пруритус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция, нефролитиаза	Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менструални нарушения, импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				

Има съобщения за приблизително 1 случай на тромбоемболични инциденти на 100 пациента. В повечето от тези случаи лечението е провеждано в продължение на повече от половин година и е имало повече от един рисков фактор. Не е установена причинно-следствена връзка с провежданото лечение.

Тъй като топирамат най-често е прилаган заедно с други антиепилептични продукти, трудно е да се определи точно кой агент, ако има такъв, е свързан с нежеланите лекарствени реакции.

Видът на нежеланите лекарствени реакции при монотерапия по принцип е сходен с наблюдаваните при използване на продукта като допълнително лечение. При монотерапия, честотата на нежелани реакции, с изключение на парестезиите и умората, е сходна или по-ниска. При двойно слепи клинични проучвания клинично значимите нежелани лекарствени реакции с честота по-висока или равна на 10% при възрастни, лекувани с топирамат включват: парестезии, главоболие, умора, замаяност, сънливост, загуба на тегло, гадене и анорексия.

Рядко се съобщава за повишаване на трансаминазите, метаболитна ацидоза и изолирани случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, както и гърчове след прекратяване на приема на топирамат (дори при пациенти, при които няма анамнестични данни за епилепсия). Данните от клиничните изпитвания сочат, че приемът на топирамат се свързва със средно понижаване от 4 mmol/L на нивата на серумния бикарбонат (вж. също точка 4.4). Рядко се съобщава за олигохидроза, понякога с прояви треска и зачервяване на лицето при употреба на топирамат. Повечето от тези съобщения се отнасят за деца. Нечесто се съобщава за суицидни прояви (вж. точка 4.4).

Съобщава се за изолирани случаи на булозна кожа и лигавични реакции (вкл. еритема мултиформе, пемфигус, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). Повечето съобщения се отнасят за пациенти, които приемат други лекарствени продукти, свързани с поява на булозна кожа и лигавични реакции.

Рядко се съобщава за остра миопия и закритоъгълна глаукома при пациенти, лекувани с топирамат (вж. също точка 4.4). Симптомите включват остро намаляване на зрителната



острота и/или очна болка, възникнали до 1 месец от започване за лечение с топирамат. Засягат се както педиатрични, така и възрастни пациенти.

Много рядко се съобщава за поява на преходна слепота. Не е установена причинно-следствена връзка с провежданото лечение.

При проведени двойно-слепи клинични изпитвания за мигрена, по принцип е отчетена по-ниска честота на нежеланите лекарствени реакции в сравнение с изпитванията, в които са включени болни с епилепсия, тъй като при тези изпитвания са използвани по-ниски дози.

4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране с топирамат. Симптомите включват поява на сънливост, нарушения в говора, замъглено зрение, диплопия, увредена мисловна дейност, летаргия, нарушена координация, ступор, хипотония, коремни болки, възбуда, замайване, депресия и гърчове. Клиничните последиствия в повечето случаи не са тежки, но се съобщава и за смъртни случаи след прием на продукта с други лекарства.

Предозирането с топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (вж. точка 4.4). Пациент, погълнал вероятна доза между 96 и 110 g топирамат е хоспитализиран в кома, продължила 20-24 часа, след което, в рамките на 3 до 4 дни, е отбелязано пълно възстановяване.

Лечение

Трябва да се провежда поддържащо лечение. Неабсорбираното активно вещество трябва да се отстрани от гастро-интестиналния тракт, в случай, че лекарственият продукт е погълнат неотдавна, посредством промивка или активен въглен. Установено е, че хемодиализата е ефективен метод за извличане на топирамат от организма. Пациентът трябва добре да се хидратира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици
АТС код: N03 AX 11

Топирамат се определя като сулфамат-субституиран монозахарид. Установени са три фармакологични свойства на топирамат, които биха могли да спомогнат за неговата антиконвулсивна активност.

Топирамат намалява честотата на генериране на акционните потенциали, когато невроните са подложени на забавена деполаризация от блокада на волтажно-зависимите натриеви каналчета.

Топирамат повишава активността на GABA и някои видове GABA_A рецептори.



Топирамат притежава слаб антагонистичен ефект спрямо възбуждащата активност на kainate/AMPA субтип на глутаматните рецептори, но няма забележими ефекти върху активността на N-methyl-D-aspartate (NMDA) на NMDA рецепторни субтипове.

Топирамат потиска някои изоензими на карбоанхидразата. Счита се, че този ефект не е главен компонент в антиепилептичната активност на топирамат.

Ефективността на топирамат за профилактика на мигрената е оценена при две мултицентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани паралелни групови изпитвания. При анализ на резултатите от прилагане на топирамат в дози 50 (N=233), 100 (N=244) и 200 mg/дневно (N=228), били установени междинна процентна редуция на намалената ефективност, средна честота на месечния мигренозен период съответно с 35%, 51% и 49%, в сравнение с 21% при групата третирана с плацебо (N=229). Използваните дози топирамат от 100 и 200 mg/дневно са статистически значими спрямо плацебо, за разлика от приложената доза от 50 mg/дневно. При 27% от пациентите, приемали 100 mg топирамат дневно е отбелязано намаляване на честотата на мигренозните пристъпи със 75% (11% при получаващите плацебо), а при 52% е установена редуция най-малко с 50% (23% при получаващите плацебо).

При трето мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово изпитване е установено намаляване на месечната честота на мигренозните периоди с -0,8 периода/месец при сравняване с периода, през който е приемано плацебо. Намалението при лечение с топирамат 100 mg/дневно е -1,6 периода/месец, а при прием на топирамат 200 mg/дневно е -1,1 периода/месец. Разликите не са статистически значими.

При друго изпитване, не е доказана статистически значима разлика между използването на топирамат в таргетна доза от 200 mg и плацебо (промяна на честотата на месечните мигренозни епизоди спрямо изходните данни).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Топирамат се абсорбира бързо. След орален прием на 400 mg, C_{max} на топирамат се достига след около 2 часа. Топирамат има линейна фармакокинетика с дозо-зависимо повишаване на плазмените концентрации при проучени дневни дози между 200 и 800 mg.

Няма данни при интравенозно приложение. При проведени радиологични изследвания с прием на 100 mg ¹⁴C топирамат е установена абсорбция около 81%. Бионаличността е определена на около 50%. Храната не оказва клинично значимо влияние върху абсорбцията на продукта. Променливостта в кинетиката е 25-33%. При здрави доброволци е установена максимална плазмена концентрация (C_{max}) след многократен прием на 100 mg, два пъти дневно, 7 mcg/ml.

Разпределение

Определен е среден обем на разпределение от 0,55-0,8 L/kg. Полът оказва влияние върху обема на разпределение, като стойностите при жени са приблизително 50% от тези при мъже. Топирамат се свързва с еритроцитите, но те се насищат най-вероятно при нива 3-10 µg/ml. Около 13-17% от приетия топирамат се свързва с плазмените протеини. Няма данни относно разпределението в CSF.



Метаболизъм

При здрави доброволци е установено, че топирамат се метаболизира умерено (около 20%). При пациенти, които провеждат комбинирана антиепилептична терапия с известни индуктори на метаболизиращите ензими, метаболизмът на продукта може да се повиши до 50%. Откриват се шест метаболита, изолирани от плазмата, урината и фекалиите.

Елиминация

Бъбречният клирънс е приблизително 18 ml/min, което е далеч от очакваното и свидетелства за тубулна реабсорбция на топирамат. Най-общо, плазменият клирънс при хора, след перорален прием, е 20 до 30 mL/min. Най-важният път за излъчване на топирамат и неговите метаболити е през бъбреците.

След прием на многократни дози от 50 и 100 mg топирамат, два пъти дневно, средното време на полуживот е 21 часа. Пациенти с нормална бъбречна функция достигат равновесни плазмени концентрации след 4 до 8 дни, а при болни с тежко бъбречно увреждане този период може да бъде 10-15 дни. Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат се намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане:

Клирънсът на топирамат се намалява с 42% при болни с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и с 54% при болни с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min), в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 70 ml/min). При някои болни с тежка бъбречна недостатъчност е възможно по-голямо намаляване на клирънса. По принцип, при болни с умерена или тежка бъбречна недостатъчност, се препоръчва намаляване наполовина на обичайната дневна доза.

Чернодробно увреждане:

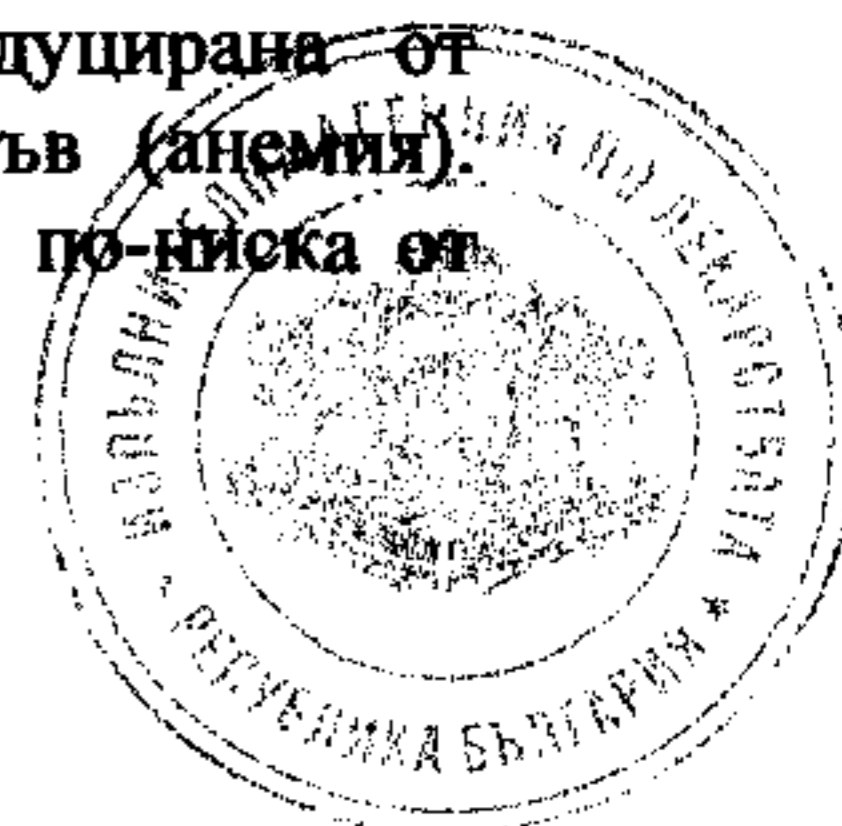
Плазменият клирънс на топирамат е намален с 20-30% при болни с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Фармакокинетика при деца под 12 годишна възраст:

Фармакокинетиката на топирамат при деца, както и при възрастни, които провеждат лечение с други лекарствени продукти, е линейна, с независим от дозата клирънс и с равновесни плазмени концентрации, които се повишават пропорционално на приложената доза. Въпреки това, децата имат по-висок клирънс, а времето на полуелиминиране е по-кратко. Следователно, възможно е плазмените концентрации на топирамат за една и съща доза mg/kg, да бъдат по-ниски при деца в сравнение с възрастните. Както и при възрастните, антиепилептичните лекарствени продукти, които стимулират чернодробните ензими, понижават равновесните плазмени концентрации.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При общи проучвания за токсичност е установена токсичност, индуцирана от топирамат, с таргетни органи стомах, бъбреци, пикочен мехур и кръв (анемия). Токсичността е изразена при системно третирани опитни животни и е по-ниска от



очакваната при пациенти, провеждащи общоприетото лечение. Клиничната значимост на тези открития е неизвестна, но не може да бъде изключена.

При проведените проучвания по отношение на репродукционната токсичност, при изследваните системно третирани животински видове (мишки, плъхове и зайци), е установена по-ниска от очакваната тератогенност при пациенти, провеждащи общоприетото лечение. Рискът за хора е неизвестен, но не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Прежелатинизирано нишесте L.M

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Карнаубски восък

Покритие, 25 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Покритие, 50 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Талк

Пропилен гликол

Титанов диоксид (E171)

Хинолиново жълто (E 104).

Покритие, 100 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Пропилен гликол

Титанов диоксид (E171)

Сънсет жълто (E 110)

Покритие, 200 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172).



6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

HDPE банка: 3 години.

PVC/PE/PVDC/Al блистер: 3 години.

6.4. Специални условия на съхранение.

HDPE банка: Не изисква специални условия за съхранение.

PVC/PE/PVDC/Al блистер 100 mg: Да се съхранява под 30°C.

PVC/PE/PVDC/Al блистер 25 mg 50 mg и 200 mg: Не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

HDPE банка, съдържаща саше с абсорбент.

Всяка опаковка съдържа 60 таблетки.

PVC/PE/PVDC/Al блистер:

Всяка опаковка съдържа 28, 30 или 60 таблетки.

Възможно е на пазара да не се предлагат всички големини на опаковката.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H.

Arnthgasse 3

1160 Vienna

Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg:

50 mg:

100 mg:

200mg:

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДД/ММ/ГГГГ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

юли/2008

