

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



ТОРАМАХ®
ТОПАМАКС

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-13045 / 11-13046 19.05.08
694/11.04.06	<i>M. M. M.</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОРАМАХ®

ТОПАМАКС

Международно непатентно име:

Topiramate / Топирамат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Филмирани таблетки

ТОПАМАКС/топирамат е наличен като филмирани таблетки за орално приложение, съдържащи 25, 50 и 100 mg топирамат.

Капсули

ТОПАМАКС/топирамат е наличен във вид на малки пелети в капсули, съдържащи 15 или 25 mg топирамат за перорална употреба.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки:

ТОПАМАКС е изготвен като изпъкнали, кръгли филмирани таблетки, покрити със следната концентрация на активните вещества и цветове: 25 mg – бял, 50 mg – светло жълт, 100 mg – жълт.

Върху филмираните таблетки има следните обозначения:

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

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

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

Капсули:

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

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

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



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

ТОПАМАКС е показан за монотерапия при пациенти с новодиагностицирана епилепсия или за преминаване към монотерапия при пациенти с епилепсия.

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

ТОПАМАКС е показан за профилактика на мигрена при възрастни и подрастващи над 16-годишна възраст. Употребата на ТОПАМАКС за лечение на остри мигренозни пристъпи все още не е проучена.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

4.2.1. Общи принципи

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

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

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

Не е необходимо да се мониторира плазмените концентрации на топирамат, за да се оптимизира терапията с ТОПАМАКС. В редки случаи прибавянето на ТОПАМАКС към phenytoin може да изисква приспособяване дозата на фенитоин, за да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или спирането на фенитоин и карбамазепин като допълнителна терапия на ТОПАМАКС може да изисква коригиране на дозата ТОПАМАКС.

Приемането на ТОПАМАКС не се влияе от храната.

4.2.2. Допълваща терапия

4.2.2.1. Възрастни

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

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



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

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

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

4.2.2.2. Деца на две години и по-големи

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

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

4.2.3. Монотерапия

4.2.3.1. Общи принципи

При прекратяване приема на съпътстващите антиепилептични лекарства с цел осъществяване на монотерапия с ТОПАМАКС/топирамат, би трябвало да се обърне внимание на ефекта от тяхното спиране върху контрола на припадъците. Препоръчва се постепенно намаляване на дозите на съпътстващите антиепилептични лекарства с 1/3 на всеки две седмици, освен в случаите, когато грижата за пациентите не изисква внезапно прекъсване на придружаващите антиепилептични лекарства.

Когато ензим-индуциращите лекарства са спрени, нивата на топирамат се покачват. Може да се наложи намаляване дозата на ТОПАМАКС, ако за това има клинични показания.

4.2.3.2. Възрастни

Лечението би трябвало да започне от 25 mg всяка вечер за една седмица. Дозата би трябвало да се повишава на едноседмични или двуседмични интервали с увеличение от 25 или 50 mg дневно, приети в два отделни приема.

Ако пациентът не понася предложената схема на увеличение на дозата, се препоръчва по-слабо повишение на дозата или по-дълги интервали между увеличенията. Дозата и стойността на дозовото увеличение би трябвало да се определя от клиничната картина.

Препоръчва се начална прицелна доза за топирамат, като монотерапия при възрастни да бъде 100 mg дневно като максималната препоръчителна дневна доза е 500 mg. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия могат да приемат топирамат като монотерапия в дози от 1000 mg дневно. Тези препоръки за дозиране се прилагат на всички възрастни, включително и хора в напреднала възраст, при липса на съпътстващо бъбречно заболяване.

4.2.3.3. Деца

Лечението на двегодишни и по-големи деца би трябвало да започне с 5 до 9 mg/kg всяка вечер за първата седмица. След това дозата би трябвало да се повиши на едноседмичен или



ТОРАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

двуседмичен интервал при увеличение с 0,5 до 1 mg/kg дневно, приложена в два отделни приема. Ако детето не понася предложената схема на увеличение на дозата, се препоръчва по-слабо повишение на дозата или по-дълги интервали между увеличенията. Дозата и стойността на дозовото увеличение би трябвало да се определя от клиничната картина.

Препоръчва се начална прицелна доза за топирамат като монотерапия при деца на възраст две години и повече да бъде от 3 до 6 mg/kg дневно. Деца с новодиагностицирани парциални пристъпи могат да приемат дози до 500 mg дневно.

4.2.4. Профилактика на мигрена

Дозата се титрира постепенно, като се започва с 25 mg вечер през първата седмица. След това дозата се повишава с по 25 mg; всяка стъпка от повишаване на дозата се поддържа за по една седмица. В случай, че пациентът не понася този режим на постепенно повишаване, интервалите между всяка доза могат да бъдат удължени.

Препоръчителната дневна доза topiramate за профилактика на мигрена е 100 mg, разпределена в два отделни приема. В някои случаи дневна доза от 50 mg може да даде задоволителни резултати при лечението. Най-високата прилагана дневна доза не надвишава 200 mg. Във всички случаи дозата и бързината на повишаването ѝ трябва да бъде съобразена с клиничните резултати.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хиперсензитивност към някои от компонентите на този продукт.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

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

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

Както при всички пациенти, схемата на постепенно увеличаване на дозата следва да се определя от клиничната картина (например, контрол на припадъците, избягване появата на странични реакции), като се има предвид, че при пациенти с бъбречно увреждане може да е необходимо по-продължително време за достигане на стационарни плазмени концентрации на всяка доза.

Адекватната хидратация по време на употреба на топирамат е много важна. Хидратацията може да намали риска от нефролитиаза (вж. по-долу). Подходящата хидратация преди и по време на дейности като физически упражнения или излагане на високи температури може да намали риска от сърдечно-съдови нежелани реакции (вж. раздел 4.8).

Промяна в настроението / Депресия

По време на лечението с топирамат е наблюдавана увеличена честота на промяна в настроението и депресия.



Опит за самоубийство

При провеждани двойно-слепи клинични изпитвания с топирамат при одобрени и проучвани показания, опитите за самоубийство се срещат в степен 0.003 (13 случая/3999 пациенти годишно) при топирамат спрямо 0 (0 случая/1430 пациенти годишно) при плацебо. Има едно съобщение за осъществено самоубийство при пациент, приемащ топирамат и участващ в проучване за биполарно разстройство.

Нефролитиаза

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

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

Намалена чернодробна функция

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

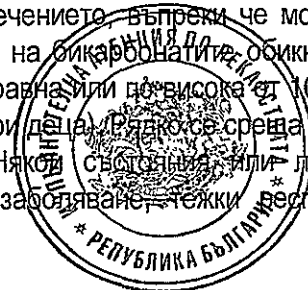
Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

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

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

Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремична метаболитна ацидоза без загуба на аниони (напр. Намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните стойности без наличие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението с топирамат. Това понижение на серумните бикарбонати е в резултат на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип, понижаване нивото на бикарбонатите се наблюдава в началото на лечението, въпреки че може да се наблюдава по всяко време на лечението. Тези понижения на бикарбонатите обикновено са леки до умерени (средно намаление от 4 mmol/L при доза равна или до висока ед. 100 mg/ден при възрастни пациенти и при приблизително 6 mg/kg/ден при деца). Рядко се среща при някои пациенти намаление на стойностите под 10 mmol/L. Някои състояния, или лечение с предиспозиция към поява на ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки респираторни



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

заболявания, епилептичен статус, диария, операция, кетогенна диета или някои лекарства) може да имат адитивен ефект към понижаващия бикарбонатите ефект на топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху растежа и последствията върху костите не са систематично проучени при деца или възрастни.

В зависимост от съпътстващите състояния се препоръчва при лечение с топирамат съответно изследване на нивата на бикарбонатите. В случай че се появи метаболитна ацидоза и персистира, трябва да се прецени необходимостта от намаляване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (чрез постепенно намаляване на дозата).

Хранителни добавки

Ако пациентите губят тегло, докато приемат този лекарствен продукт би могло да се обмисли включване на диетични хранителни добавки или повишен хранителен прием.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Влияние на ТОПАМАКС върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на ТОПАМАКС в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, примидон) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации. Само при отделни пациенти прибавянето на ТОПАМАКС към фенитоин може да предизвика покачване на плазмената концентрация на последния. Това най-вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C8). Поради това, появата на токсични симптоми при пациенти лекувани с фенитоин трябва да бъде сигнал за проследяване на плазмените нива на фенитоин.

Проучване за фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показват, че прибавянето на топирамат към ламотрижин не оказва влияние върху плазмената равновесна концентрация на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg/ден. Също така, няма промяна в стационарната плазмена концентрация на топирамат по време и след прекратяване на лечението с ламотрижин (средна доза от 327 mg/ден).

Влияние на други антиепилептични средства върху ТОПАМАКС

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

АЕЛП, приложен едновременно с ТОПАМАКС	Концентрация на АЕЛП	Концентрация на ТОПАМАКС
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин(CBZ)	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотрижин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НП
Примидон	↔	НП

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

** - Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти

↓ - Плазмената концентрация се понижава

НП - Не е проучван

АЕЛП - Антиепилептичен лекарствен продукт



Други лекарствени взаимодействия:

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

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

Перорални контрацептиви: При изследване относно фармакокинетичните взаимодействия върху здрави доброволци с назначена съпътстваща комбинация от контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон + 35 mcg етинилестрадиол ТОПАМАКС, приеман в отсъствие на други медикаменти в дози от 50 до 200 mg/ден не е бил свързан със статистически значими промени в средната експозиция (AUC) на който и да е компонент на оралните контрацептиви. В друго проучване експозицията на етинилестрадиол е статистически значимо понижено от Топамакс в дози от 200, 400 и 800 mg/d (18%, 21% и 30% съответно), когато е приеман като съпътстваща терапия при пациенти, приемащи валпроева киселина. И в двете проучвания ТОПАМАКС (50 mg/d до 800 mg/d) не повлиява значително ефекта на норетиндрон. Въпреки че има дозо-зависимо понижение на етинилестрадиол-ефекта, при дози между 200-800 mg/ден, няма значима дозо-зависима промяна в етинилестрадиол-експозицията при дози между 50 и 200 mg/ден. Клиничната значимост на наблюдаваните промени не е известна. Може да се допусне възможност за намаление на контрацептивната ефективност и повишаване на пробивното кръвотечение при пациентки, приемащи комбинация от орален контрацептивен продукт и ТОПАМАКС. Пациентки, приемащи естроген съдържащи контрацептиви трябва да бъдат помолени да съобщават всички промени в тяхната менструация. Контрацептивната ефикасност може да бъде понижена дори при отсъствие на пробивно кръвотечение.

Хидрохлортиазид (HCTZ): Проучване за лекарствените взаимодействия, проведено при здрави доброволци оценява стационарната фармакокинетика на HCTZ (25 mg за 24 ч.) и топирамат (96 mg. За 12 ч.), когато се прилага самостоятелно и в комбинация. Резултатите от това проучване показват, че C_{max} при топирамат се увеличава с 27% и AUC се увеличава с 29%, когато HCTZ се прибави към лечението с топирамат. Клиничната значимост на тези промени не е установена. Прибавянето на HCTZ към лечението с топирамат може да наложи промяна в дозата на топирамат. Резултатите от лабораторните изследвания показват намаляване в нивото на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, които са по-големи в сравнение с комбинираното приложение на HCTZ и топирамат.

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



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

Пиоглитазон: Проучване за лекарствените взаимодействия, проведено при здрави доброволци оценява равновесната концентрация на топирамат и пиоглитазон, когато се прилагат самостоятелно и в комбинация. Наблюдава се 15% намаляване на $AUC_{\tau,ss}$ на пиоглитазон без промяна в $C_{max,ss}$. Това откритие няма статистическа значимост. Освен това има намаление 13% и 16% в $C_{max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ съответно при активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление в $C_{max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ при активния кето-метаболит. Клиничната значимост на тези открития не е известна. При прибавяне на ТОПАМАКС към лечение с пиоглитазон или пиоглитазон се прибави към лечение с ТОПАМАКС, трябва внимателно рутинно проследяване на пациентите за адекватен контрол на техния диабет.

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

Допълнителни фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия: Проведени са клинични проучвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други лекарства. Промяната в C_{max} или AUC като резултат на лекарствени взаимодействия е обобщена по-долу. Втората колонка (концентрация на съпътстващото лечение) показва как се променя концентрацията на съпътстващото лечение, посочено в първата колонка, когато се прибави топирамат. Третата колонка (концентрация на топирамат) показва как при съпътстващо лечение с лекарството, изписано в първата колонка, се променя концентрацията на топирамат.

Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания за лекарствените взаимодействия

Съпътстващо лечение	Концентрация на съпътстващото лечение ^a	Концентрация на топирамат ^a
Амитриптилин	↔ 20% увеличаване на C_{max} и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (Перорален и субкутанен)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличаване на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропранолол	↔ 17% увеличаване на C_{max} на 4-ОН пропранолол (ТРМ 50mg q12h)	16% увеличаване на C_{max} , 17% увеличаване на AUC (80mg пропранолол q12h)
Суматриптан (Перорален и субкутанен)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔

^a % стойности са промените в лечението на C_{max} или AUC спрямо монотерапия
↔ = липса на ефект върху C_{max} и AUC ($\leq 15\%$ промяна) на сравнявания продукт
НП = Не е проучено

Лабораторни тестове: данни от клинични проучвания показват връзка между използването на Топирамат и понижаване нивото на серумния бикарбонат средно с 4 mmol/l.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Както и останалите антиепилептични лекарствени продукти, топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентата.



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

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

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

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

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

4.8.1. Допълваща терапия клинични проучвания

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

4.8.1.1. Възрастни

В двойно слепи клинични проучвания, всяко от които включва краткотрайна схема на покачване на дозата са се проявили нежелани лекарствени реакции с честота по-голяма или равна на 5%. Наблюдавани са в по-висок процент при възрастните пациенти, третирани с топирамат в сравнение с плацебо групата и включват: сомнолентност, световъртеж, нервност, атаксия, умора, смущения в говора/свързани с говора проблеми, психомоторно забавяне, нарушения в зрението, затруднена памет (неспецифични симптоми), объркване, парестезии, диплопия, анорексия, нистагъм, гадене, намаляване на теллото, речевни проблеми, нарушения в концентрацията, вниманието, депресия, коремни болки, астения и проблеми в настроението.

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



4.8.1.2. Деца

В двойно сляпо клинично изпитване нежеланите лекарствени реакции, които се случват с честота около 5% и с по-висока честота при децата, лекувани с топирамат от тези на плацебо групата включват: сомнолентност, анорексия, умора, нервност, разстройства на личността, дефицит в концентрацията и вниманието, агресивни реакции, намаляване на телло, нарушения в походката, проблеми в настроението, атаксия, повишена саливация, гадене, затруднения в запаметяването, хиперкинезия, замаяност, речеви нарушения / свързани с речта проблеми, и парестезия.

Нежелани лекарствени реакции, настъпили не много често, но считани за потенциално свързани с лекарствения продукт включват: емоционална лабилност, възбуда, апатия, когнитивни проблеми, забавяне в психомоториката, объркване, халюцинации, депресии и левкопения.

4.8.2. Монотерапия клинични проучвания

Качествено, типове нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания на монотерапия като цяло са подобни на тези наблюдавани при проучванията на допълващата терапия. С изключение на парестезия и умора, тези нежелани лекарствени реакции са срещани с подобна или по-ниска честота при проведените клинични проучвания за монотерапия.

4.8.2.1. Възрастни

При двойно-слепи клинични проучвания клинично значимите нежелани лекарствени реакции, като парестезия, главоболие, умора, замаяност, сомнолентност, намаление на теллото, гадене и анорексия, се проявяват с честота по-голяма или равна на 10% при лекуваните с топирамат възрастни.

4.8.2.2. Деца

При двойно-слепи клинични проучвания клинично значимите нежелани лекарствени реакции, като главоболие, умора, анорексия и сомнолентност се появяват с честота по-голяма или равна на 10% при лекуваните с топирамат деца.

4.8.3. Профилактика на мигрена и клинични проучвания

При двойно-слепи клинични проучвания са наблюдавани следните клинично значими нежелани ефекти наред с другите, установени при 5% или повече в случаите или по-чести при пациенти на topiramate, отколкото при пациентите, приемащи плацебо: отпадналост/умора, парестезии (50%), виене на свят, хипестезия, речеви нарушения, гадене, диария, диспепсия, сухота в устата, загуба на телло, анорексия, сънливост, разстройства на паметта, разстройства на концентрацията/вниманието, безсъние, състояние на безпокойство, промени в настроението, депресия, промени на вкуса, зрителни нарушения.

При пациенти, приемащи topiramate има вариране на теллото, което е дозо-зависимо. Такива изменения на теллото не се наблюдават при групата пациенти, приемащи плацебо. Средно, варирането в теллото на пациентите в групата, приемаща плацебо е била 0.0%, а в групите на 50, 100 and 200 mg topiramate – 2.3%, -3.2% и -3.8% съответно.

4.8.4. Постмаркетингов и друг опит

Получени са съобщения за повишение на чернодробните показатели при пациенти, получаващи ТОПАМАКС самостоятелно или съвместно с други лекарствени продукти. Получени



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

са изолирани съобщения за хепатит и чернодробна недостатъчност, появяващи се при пациенти, приемащи много лекарства, докато са били лекувани с ТОПАМАКС.

Има изолирани съобщения за булозни кожни и мукозни реакции (включващи еритема мултиформе, пемфигус, Стивън-Джонсън синдром и токсична епидермална некролиза). По-голяма част от тези съобщения са при пациенти, приемащи и други съпътстващи медикаменти, които също имат връзка с възможността от поява на булозни и мукозни реакции.

Има редки съобщения за олигохидроза при употреба на Топирамат. Повечето от тези съобщения се отнасят за деца.

Мисли и опити за самоубийство и самоубийство са съобщавани много рядко (вж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба")

Има редки съобщения за метаболитна ацидоза (вж раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба").

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

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

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

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

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

Органи и системи / Нежелани реакции	ТОПАМАКС Доза (mg/ден)		
	Плацебо (N=291)	200-400 (N=183)	600-1.000 (N=414)
Организмът като цяло – Общи разстройства			
Астения	1.0	6.0	3.1
Болки в гърба	4.1	5.5	2.9
Болки в гърдите	3.4	3.8	2.4
Грипоподобни симптоми	2.4		3.6
Болки в краката	1.7		3.6
Алергия	1.0		2.9
Едем	1.4		1.0
Топли вълни	1.4		0.7



ТОРАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

Телесна миризма	0.0	1.1	0.0
Скованост	0.0	1.1	0.5
Разстройства на периферната и ЦНС			
Нистагъм	6.9	9.8	11.1
Нарушения в речта	1.0	6.0	10.4
Тремор	6.2	8.7	8.9
Разстройство в координация	1.7	3.8	3.6
Нарушения в походката	1.4	2.7	2.2
Хипестезия	0.7	2.2	1.2
Тикове	1.0	2.2	2.2
Ступор	0.0	1.6	1.2
Вертиго	1.0	1.1	1.7
Гастроинтестинални разстройства			
Гадене	8.2	9.8	12.1
Диспепсия	6.2	7.1	6.3
Коремни болки	3.8	6.0	7.0
Запек	2.4	3.8	3.4
Гастроентерити	1.4	2.2	1.0
Сухота в устата	0.7	1.6	3.9
Неспецифични разстройства	0.3	1.1	0.0
Гингивит	0.3	1.1	1.2
Разстройства в слуха и вестибуларни нарушения			
Намаление на слуха	0.7	1.6	1.2
Метаболитни и хранителни разстройства			
Намаляване на телго	3.1	9.3	12.8
Мускулно - скелетни разстройства			
Миалгия	0.7	1.6	1.7
Костни болки	0.0	1.1	0.0
Разстройства свързани с кръвта и коагулацията			
Епистаксис	1.4	2.2	0.7
Зачервяване	0.7	1.1	0.0
Психични разстройства			
Нарушение в концентрацията/ вниманието	1.7	6.0	14.5
Депресия	4.8	5.5	13.0
Нарушения на настроението	2.1	3.8	9.2
Възбуда	2.1	3.3	3.4
Агресивни реакции	1.7	2.7	2.9
Емоционална лабилност	1.4	2.7	2.7
Неспецифични когнитивни нарушения	1.0	2.7	2.9
Намалено либидо	0.7	1.6	0.2
Апатия	0.7	1.1	3.1
Деперсонализация	0.7	1.1	2.2
Разстройства на червения кръвен ред			
Анемия	1.0	1.1	0.5
Репродуктивни разстройства - жени			
Болки в млечните жлези	N=93	N=57	N=128
Аменорея	2.2	3.5	0.0
Менорагия	1.1	1.8	1.6
Менструални разстройства	0.0	1.8	0.8
Репродуктивни разстройства - мъже	1.1	1.8	0.8
Заболявания на простатата	N=198	N=126	N=286
Заболявания на простатата	0.5	2.4	0.0
Разстройства на резистентността на организма			
Инфекции	1.0	1.6	0.7
Вирусни инфекции	1.4	1.6	0.5
Монилиаза	0.3	0.0	0.0
Разстройства на дихателната система			
Ринити	5.8	3.3	3.1
Фарингити	2.1	1.1	1.1



ТОРАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

Синуити	4.1	4.9	5.6
Диспнея	1.0	1.1	2.4
Кожа и кожни придатъци			
Кожни заболявания	0.3	1.6	0.7
Еритематозни обриви	0.3	1.1	0.2
Повишено изпотяване	0.3	1.1	0.5
Разстройства в чувствителността			
Промяна на вкуса	0.0	1.6	3.9
Разстройства в уринарната система			
Уроинфекции	0.7	2.2	2.9
Хематурия	0.7	1.6	0.5
Инконтиненция	0.3	1.6	1.4
В честотата на уриниране	0.7	1.1	2.4
Промени в урината	0.0	1.1	0.5
Разстройства в белия кръвен ред и PЕС			
Левкопения	0.7	1.6	1.2

^aПациентите в тези add-on опити са приемали 1 или 2 придружаващи антиепилептични лекарства освен ТОПАМАКС или плацебо.

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

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

Органи и системи / Нежелани реакции	Плацебо (N=101)	Топирамат (N=98)
Организмът като цяло -Общи разстройства		
Умора	5.0	16.3
Травма	12.9	14.3
Психични разстройства		
Сомнолентност	15.8	25.5
Анорексия	14.9	24.5
Нервност	6.9	14.3
Разстройства на личността/ поведенчески проблеми	8.9	11.2
Дефицит на концентрацията/ вниманието	2.0	10.2
Разстройства на дихателната с-ма		
Инф. на ГДП	36.6	36.7

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

Органи и системи / Нежелани реакции	Плацебо (N=101)	Топирамат (N=98)
Организмът като цяло – Общи разстройства		
Алергични реакции	1.0	2.0
Болки в гърба	0.0	1.0
Бледост	0.0	1.0
Кардиоваскуларни разстройства		
Хипертензия	0.0	1.0
Централна и периферна НС – разстройства		
Нарушения в походката	5.0	8.2
Атаксия	2.0	6.1
Хиперкинезия	4.0	5.1
Главозамайване	2.0	2.0
Нарушения на речта	2.0	2.0
Припадъци-влошаване	3.0	3.0



ТОРАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

Хипорефлексия	0.0	2.0
Припадъци - Grand Mal	0.0	1.0
Фекална инконтиненция	0.0	1.0
Парестезии	0.0	1.0
Разстройства- гастроинтестинална с-ма		
Гадене	5.0	6.1
Повишена саливация	4.0	6.1
Констипация	4.0	5.1
Гастроентерит	2.0	3.1
Дисфагия	0.0	1.0
Флатуленция	0.0	1.0
Гастроэзофагиален рефлукс	0.0	1.0
Глосит	0.0	1.0
Хиперплазия на венците	0.0	1.0
Сърдечни и ритъмни разстройства		
Брадикардия	0.0	1.0
Метаболитни / хранителни разстройства		
Редукция на теллото	1.0	9.2
Жажда	1.0	2.0
Хипогликемия	0.0	1.0
Повишаване на теллото	0.0	1.0
Промяна в кръвната картина и коагулацията		
Пурпура	4.0	8.2
Епистаксис	1.0	4.1
Хематом	0.0	1.0
Увеличение на протромбиновото време	0.0	1.0
Тромбоцитопения	0.0	1.0
Психични разстройства		
Агресивни реакции	4.0	9.2
Безсъние	6.9	8.2
Нарушения на настроението	6.9	7.1
Затруднения на паметта	0.0	5.1
Емоционална лабилност	5.0	5.1
Объркване	3.0	4.1
Забавена психомоторика	2.0	3.1
Повишен апетит	0.0	1.0
Неврози	0.0	1.0
Репродуктивни разстройства-жени		
Бяло течение от влагалището	0.0	2.3
Разстройства в резистентността		
Вирусни инфекции	3.0	7.1
Инфекции	3.0	3.1
Разстройства в дихателната система		
Пневмония	1.0	5.1
Респираторни разстройства	0.0	1.0
Кожа и кожни придатъци		
Кожни заболявания	2.0	3.1
Алопеция	1.0	2.0
Дерматити	0.0	2.0
Хипертрихоза	1.0	2.0
Еритематозни обриви	0.0	2.0
Екзема	0.0	1.0
Себорея	0.0	1.0
Промени в цвета на кожата	0.0	1.0
Разстройства в уринарната система		
Инконтиненция	2.0	
Никтурия	0.0	
Разстройства на зрението		
Очни аномалии	1.0	
Нарушения на зрението	1.0	



ТОПАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

Диплопия	0.0	1.0
Нарушения на съзвотделянето	0.0	1.0
Миопия	0.0	1.0
Разстройства на белия кръвен ред и PЕС		
Левкопения	0.0	2.0

^aПациентите в тези add-on опити са приемали 1 или 2 придружаващи антиепилептични лекарства освен ТОПАМАКС или плацебо.

^aРавностойно представяне процента на пациенти с нежелани реакции. Пациенти с проява на повече от една нежелана реакция към медикамента и могат са включени в повече от една категория на нежеланите реакции.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Белези и симптоми

Има съобщения за прием на свръхдози топирамат. Белезите и симптомите включват конвулсии, сънливост, речеви нарушения, замъглено виждане, диплопия, нарушение в съзнанието, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотензия, коремна болка, възбуда, обърканост и депресия. Клиничните усложнения в повечето случаи не са тежки, но има съобщения за смъртен изход при прием на повече медикаменти в свръхдоза, включително и топирамат.

Свръхдоза топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (Вж раздел "Предупреждения").

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

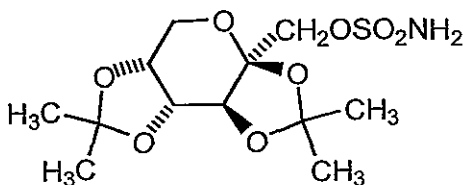
Лечение

При остро състояние, предизвикано от прием на свръхдоза топирамат, ако приемът е наскоро, стомахът трябва да се изпразни незабавно чрез лаваж или чрез предизвикване на повръщане. Активният въглен абсорбира топирамат" ин витро". Лечението трябва да бъде адекватно възстановяващо.

Хемодиалзата се оказва ефективно средство за отделяне на топирамат от тялото. Пациентите е необходимо да бъдат добре хидратирани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

ТОПАМАКС е нов антиепилептичен препарат и е класифициран химически като 2,3:4,5-bis-O-(1-methylthylidene)-T-fructopyranosesulfamat. Емпиричната формула е C₁₂H₂₁NO₈S. Молекулното тегло е 339.36. Структурната формула е:



ТОПАМАКС е бял кристален прах с горчив вкус. ТОПАМАКС е добре разтворим в алкални разтвори, съдържащи Na-фосфат и Na-хидроксид и имащи рН от 9 до 10. Той е свободно разтворим в ацетон, хлороформ, диметилсулфоксид и етанол. Разтворимостта във вода е 9.8 mg/ml. Наситеният разтвор е с рН от 6.3.



5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

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

Акционните потенциали, предизвикани многократно чрез постоянна деполяризация на невроните се блокират от ТОПАМАКС в зависимост от времето, което предполага блокиране на натриевите канали, зависещо от състоянието. ТОПАМАКС повишава честотата, с която γ -аминобутиратата (GABA) активира GABA_A рецепторите и засилва способността на GABA да индуцира поток от хлорни йони в невроните. Това предполага, че ТОПАМАКС потенцира активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се блокира от флумазенил – бензодиазепинов антагонист. Също така ТОПАМАКС не повишава продължителността на отваряне на канала, диференцирайки ТОПАМАКС от барбитуратите, които модулират GABA_A рецепторите.

Тъй като антиепилептичният профил на ТОПАМАКС подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABA_A рецептори. ТОПАМАКС антагонизира способността на кайната да активира кайната/AMPA (α -амино-3-хидрокси-5-метил-изоксазол-4 пропионова киселина), подтип на есцилаторните аминокиселинни (глутамат) рецептори, но няма видим ефект върху активността на рецепторния N-метил-D-аспартат (NMDA) подтип. Тези ефекти на ТОПАМАКС са в зависимост от концентрацията в диапазона от 1 mcM до 200 mcM с минимална активност, наблюдавана от 1 mcM до 10 mcM.

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

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

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

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Филмираните таблетки и капсулите са биоеквивалентни.

Фармакокинетичният профил на ТОПАМАКС сравнен с други антиепилептични средства, показва дълъг плазмен елиминационен полуживот, линейна фармакокинетика, преобладаващ бъбречен клирънс, липса на значително свързване с протеини и липса на клинично значими



активни метаболити. ТОПАМАКС не е силен индуктор на лекарствено метаболизиращите ензими. Може да се приема, без да се обръща внимание на храненето и рутинно проследяване на плазмените концентрации на ТОПАМАКС не е необходимо. В клиничните изследвания не се намери последователна връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите реакции.

ТОПАМАКС се абсорбира бързо и добре. След перорално приложение на 100 mg ТОПАМАКС при здрави хора, средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) от 1.5 $\mu\text{g/ml}$ се достига в рамките на 2 до 3 часа (T_{max}). Проучванията върху радиоактивността в урина показват, че средната степен на резорбция при доза 100 mg маркиран ^{14}C Топирамат е не по-малко от 81%. Не се наблюдава клинично значим ефект на храната върху бионаличността на топирамат. Обикновено 13-17% от топирамат се свързват с плазмените протеини. Наблюдава се нисък капацитет на свързване на топирамат в/на еритроцитите, които се насища при плазмената концентрация над 4 $\mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение варира обратно пропорционално на дозата. Средният обем на разпределение е 0.80-0.55 l/kg за единична доза от 100 до 1200 mg. Обемът на разпределение зависи от пола. Стойностите при жените са 50 % от тези при мъжете и това се свързва с по-високия процент на мастите при жените.

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

При хора основният път на елиминиране на непроменения топирамат и неговите метаболити е чрез бъбреците – не по-малко от 81% за доза. Приблизително 66% от дозата на ^{14}C -Топирамат е била екскретирана непроменена в урината за 4 дни. Прилагайки дозиране два пъти на ден с 50 mg 100 mg топирамат, средният бъбречен клирънс е приблизително 18 ml/min и 17 ml/min респективно. Има данни за тубуларна бъбречна реабсорбция на топирамат. Това се подкрепя от изследвания при плъхове, на които топирамат е бил даван едновременно с пробенецид и е забелязано значително повишаване на бъбречния клирънс на топирамат. Общият плазмен клирънс е от 20 до 30 ml/min при перорално приложение. Топирамат е с ниска вариабилност по отношение на плазмените концентрации при различните индивиди, поради което има предвидима фармакокинетична характеристика. Фармакокинетиката на топирамат има линейна характеристика, като плазменият клирънс остава постоянен и повърхността под кривата на плазмената концентрация нараства пропорционално с увеличение на дозата и диапазона от 100 до 400 mg еднократна перорална доза при здрави доброволци. При пациенти с нормална бъбречна функция може да изминат 4 до 8 дни до постигане на стационарна плазмена концентрация. Средната C_{max} след многократно приложение на пероралната доза от 100 mg два пъти дневно при здрави доброволци е 6.76 $\mu\text{g/ml}$. След прилагане на многократни дози от 50 и 100 mg топирамат два пъти дневно средният плазмен елиминационен полуживот е 21 часа.

Едновременният и многократен прием на Топирамат от 100 до 400 mg два пъти дневно с фенитоин или карбамазепин показват пропорционални на дозата повишения в плазмените концентрации на топирамат.

Плазменият и бъбречен клирънс на топирамат намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция ($CL_{CR} < 60 \text{ ml/min}$), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване. Като резултат се наблюдава по-висока стационарна



плазмена концентрация на топирамат при пациенти с увредена бъбречна функция в сравнение с такива с нормална бъбречна функция. Топирамат ефективно се отстранява от плазмата чрез хемодиализа.

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

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

Фармакокинетика при деца до 12 годишна възраст

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

5.3. Предклинични данни

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

Въпреки майчината и бащина интоксикация не по-малко от 8 mg/kg/ден, няма ефект върху фертилитета, който да е наблюдаван върху мъжки и женски плъхове с до 100 mg/kg/ден.

Както и други антиепилептични средства, така и топирамат има тератогенен ефект при мишки, плъхове и зайци. При мишки теглото на фетуса и осификацията на скелета, свързани с майчината токсичност са били редуцирани при 500 mg/kg/ден. Общи фетални малформации при мишки са били повишени за всички групи третирани с лекарство – 20, 100 и 500 mg/kg/ден. Няма значителни разлики или дозозависимост за общи или специфични малформации, тъй като се предполага включване и на други фактори, като майчина токсичност.

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

Тератогенни ефекти се наблюдават при плъхове и зайци. Те са подобни на тези, наблюдавани при инхибиторите на карбоанхидразата, които не са свързани с малформации при хората. Ефектът върху растежа се проявява и с по-ниско тегло при раждане и по време на лактацията



ТОРАМАХ® - Кратка характеристика на продукта

на малките плъхчета на женските пълхове, третирани с 20 до 100 mg/kg/ден по време на гестацията и лактацията. При пълхове топирамат преминава през плацентната бариера.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА

ТОПАМАКС филмирани таблетки съдържат следните неактивни съставни елементи:

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

ТОПАМАКС капсули съдържа следните помощни вещества:

Покрити пелети

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

Желатинови капсули

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

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

36 месеца за филмирани таблетки
24 месеца за капсули

6.4. УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Складиране при температура под 25°C и предпазване от влага.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

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

Банки, съдържащи 60 капсули.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Johnson & Johnson D.O.O.

Šmartinska 140

1000 Ljubljana

Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОННИ НОМЕРА:

ТОПАМАКС *капсули* 15 mg – 20000682

ТОПАМАКС *капсули* 25 mg – 20000683

ТОПАМАКС *филмирани таблетки* 25 mg – 9800312

ТОПАМАКС *филмирани таблетки* 50 mg – 9800314

ТОПАМАКС *филмирани таблетки* 100 mg – 9800313

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

ТОПАМАКС *филмирани таблетки* – 29.10.1998

ТОПАМАКС *капсули* – 17.11.2000

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

м. март 2006 год.

