КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОПАМАКС 25 mg филмирани таблетки
ТОПАМАКС 50 mg филмирани таблетки
ТОПАМАКС 100 mg филмирани таблетки
ТОПАМАКС 25 mg капсули, твърди
топирамат (*topiramate*)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 9800312, 19. 11 2009
Одобрено: 35/14.07.09
II-62481/ 19. 11 2009

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Филмирани таблетки

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

Капсули, твърди

ТОПАМАКС е наличен във вид капсули, пълни с малки пелети, съдържащи 25 mg топирамат за перорална употреба.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки:

ТОПАМАКС е изготвен като изпъкнали, кръгли филмирани таблетки 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 - "Top" от едната страна, "25" от другата страна

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

100 mg - "Top" 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:

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

4.1.1. Епилепсия

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 припадъци или генерализирани тонично-клонични припадъци. ТОПАМАКС

също така е показан за приложение при възрастни или деца, като допълнителна терапия за лечение на припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

4.1.2. Мигрена

ТОПАМАКС е показан за профилактика на мигрена при възрастни. 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

Препоръчва се 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 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 мониторират плазмените концентрации на топирамат, за да се отпимизира терапията с ТОПАМАКС. В редки случаи прибавянето на ТОПАМАКС към фенитоин 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. Допълнителна терапия при епилепсия

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

[Тъй като 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").

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.2.2.2. Деца на две години и по-големи

Препоръчваната обща доза ТОПАМАКС, 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 при епилепсия

4.2.3.1. Общи принципи

При прекратяване приема на съпътстващите антиепилептични лекарства с цел осъществяване на монотерапия с ТОПАМАКС, 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 0,5 до 1 mg/kg всяка вечер за първата седмица. След това дозата би трябвало да се повиши в едноседмичен или 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. Мигрена

Препоръчителната дневна доза топирамат за профилактика на мигрена е 100 mg, разпределена в два отделни приема. 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 й трябва да бъде съобразена с клиничните резултати ***(вж. точка 5.1).***

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с или без история за припадъци или епилепсия, лечението с антиепилептични продукти, включително и ТОПАМАКС, следва постепенно да се прекрати, за да се сведе до минимум рискът от появата на по-чести припадъци. В клинични проучвания, дневните дози са намалявани на седмични интервали с 50-100 mg при възрастни с епилепсия и с 25-50 mg при възрастни, получаващи ТОПАМАКС в дози до 100 mg на ден за профилактика на мигрената. В клинични проучвания при деца, ТОПАМАКС е намаляван постепенно за период от 2-8 седмици. В случаите, когато има медицинска необходимост от бързо прекъсване на ТОПАМАКС, се препоръчва подходящо наблюдение.

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. точка 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 пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ 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 сътветното 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

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 е 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 вкючват 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 последствия, 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 по-висока от 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 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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 (CYP2C19). 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: Едновременото 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 свързван 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/ден (18%, 21% и 30% съответно), когато е приеман като съпътстваща терапия при пациенти, приемащи валпроева киселина. И в двете проучвания ТОПАМАКС (50 mg/ден до 800 mg/ден) 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 етиниестрадиол-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.

Литий: При здрави доброволци се наблюдава намаление (18% за зоната под кривата, area under the curve – AUC) на системното излагане на литий по време на едновременното прилагане на топирамат 200 mg на ден. При пациенти с биполярно разстройство, фармакокинетиката на лития не се засяга по време на лечение с топирамат в дози от 200 mg на ден. Все пак се наблюдава увеличено системно излагане (26% за зоната под кривата) след прилагане на топирамат в дози до 600 mg на ден. Нивата на лития трябва да бъдат наблюдавани при съвместно приложение с топирамат.

Рисперидон: Проведени проучвания на лекарствените взаимодействия при приложение на единични и множество дози при здрави доброволци и при пациенти с биполярно разстройство показват сходни резултати. При едновременно приложение с топирамат при увеличаващи се дози от 100, 250 и 400 mg на ден, се наблюдава намаление на системното излагане (16 % и 33 % при steady-state зона под кривата съответно при дози от 250 и 400 mg на ден) на рисперидон (прилаган в дози от 1 до 6 mg на ден). Наблюдават се минимални промени във фармакокинетиката на цялата активна половина (рисперидон и 9-хидроксирисперидон), но няма промени за 9-хидроксирисперидон. Не се наблюдават клинично значими промени в системното излагане на общата активна половина на рисперидон или на топирамат, следователно това взаимодействие изглежда не е от клинично значение.

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 метформин е прилаган самостоятелно и когато метформин 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 повлява 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 техния диабет.

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.

Глибурид: Проучване на лекарственото взаимодействие, проведено при пациенти с диабет тип 2, оценява steady-state фармакокинетиката при самостоятелното приложение на глибурид (5 mg на ден) и при едновременното приложение с топирамат (150 mg на ден). Наблюдава се 25 % намаление на зоната под кривата за 24 часа (AUC_{24}) по време на приложението на топирамат. Наблюдава се също намаление на системното излагане на активните метаболити, 4-транс-хидрокси-глибурид (M1) и 3-цис-хидроксиглибурид (M2), съответно с 13 % и 15 %. Steady-state фармакокинетиката на топирамат не се засяга от едновременното приложение на глибурид. При прибавянето на топирамат към лечение с глибурид, трябва да се отделя специално внимание на рутинното наблюдение на пациентите за адекватно контролиране на тяхното диабетно състояние.

Други форми на взаимодействие:

Агенти, предразполагащи към нефролитиаза: ТОПАМАКС, когато е прилаган едновременно с други агенти, които предразполагат към нефролитиаза, може да увеличи риска от получаване на нефролитиаза. Докато се прилага ТОПАМАКС, трябва да се избягват такива агенти, тъй като те могат да създадат физиологична среда, която увеличава риска от образуване на камъни в бъбреците.

Валпроева киселина: едновременното приложение на топирамат и валпроева киселина се свързва с хиперамонемия с или без енцефалопатия при пациенти, които понасят който и да е от двата медикамента, приложен самостоятелно. В повечето случаи симптомите и признаците отслабват с прекъсване на който и да е от двата медикамента. Тази странична реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие. Не е установена връзка на хиперамонемията с монотерапия с топирамат или със съвместно лечение с други антиепилептични средства.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания за лекарствените взаимодействия

Съпътстващо лечение	Концентрация на съпътстващото лечение [a]	Концентрация на топирамат [a]
Амитриптилин	↔ 20% увеличине на C_{max} и AUC на нортриптилин метаболит	НП
Дихидроерготамин (Перорален и субкутанен)	↔	↔
Халоперидол	↔ 31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропранолол	↔ 17% увеличение на C_{max} на 4-OH пропранолол (TPM 50mg q12h)	9% увеличение на C_{max}, 16%-17% увеличение на AUC (80 mg пропранолол q12h)
Суматриптан (Перорален и субкутанен)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% понижение на AUC за дилтиазем и 18% понижение на DEA, и ↔ за ДЕМ	20% увеличение на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% увеличение на AUC (TPM 50 mg q 12h)[b]	↔

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

[b]AUC за флунаризин се повишава с 14% при пациенти, приемащи флунаризин самостоятелно. Повишаването на експозицията може да се дължи на акумулирането по време на достигане на стабилни плазмени нива.

4.6. Бременност и кърмене

4.6.1. Употреба по време на бременност

Топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентата.

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.

4.6.2. Употреба по време на кърмене

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. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТОПАМАКС действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, световъртеж и други подобни симптоми. Той би могъл да причини смущения в зрението и/или замъгляване на зрението. Тези нежелани 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

Данни от клинични проучвания

Безопасността на ТОПАМАКС е преценена по база данни от клинично проучване, включващо 4111 пациенти (3182 на ТОПАМАКС и 929 на плацебо), които участват в 20 двойно-слепи проучвания и 2847 пациенти, които участват в 34 открити проучвания, съответно за лечение на първично генерализирани тонично-клонични припадъци, парциални припадъци, припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, новодиагностицирана епилепсия и мигрена. Информацията представена в тази секция идва от централизирана база данни.

Мнозинството от всички нежелани реакции са леки до умерени по тежест.

Двойно-ослепи, плацебо-контролирани данни от проучвания върху допълваща терапия на епилепсия при възрастни пациенти

Нежеланите лекарствени реакции съобщавани при ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти при двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на добавъчната терапия на епилепсия са показани на таблица 1. Нежеланите лекарствени реакции, които имат разпространеност >5% в препоръчителния дозов обхват (200 до 400 mg/ден) при възрастни в двойно-слепи, плацебо-контролирани изследвания на допълваща терапия на епилепсията в низходящ ред на честотата включват сомнолентност, замаяност, изтощение, раздразнителност, намаление на телесното тегло, брадифрения, парестезии, диплопия, нарушение на координацията, гадене, нистагъм, летаргия, анорексия, дизартрия, замъглено зрение, понижен апетит, нарушение на паметта и диария.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти при двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на допълваща терапия на епилепсия

	ТОПАМАКС 200-400 mg/ден	**ТОПАМАКС 600-1000mg/ден**	**ПЛАЦЕБО**
Системо-органна класификация	**(N=354)**	**(N=437)**	**(N=382)**
Нежелана реакция	%	%	%
Нарушения на метаболизма и храненето			
Анорексия	5,4	6,2	1,8
Понижен апетит	5,1	8,7	3,7
Психични нарушения			
Брадифрения	8,2	19,5	3,1
Експресивно нарушение на речта	4,5	9,4	1,6
Състояние на обърканост	3,1	5,0	0,8
Депресия	3,1	11,7	3,4
Инсомния	3,1	6,4	4,5
Агресивност	2,8	3,2	1,8

Възбуденост	1,7	2,3	1,3
Гняв	1,7	2,1	0,5
Тревожност	1,7	6,6	2,9
Дезориентация	1,7	3,2	1,0
Променено настроение	1,7	4,6	1,0
Нарушения на нервната система			
Сомнолентност	17,8	17,4	8,4
Замаяност	16,4	34,1	13,6
Парестезия	8,2	17,2	3,7
Нарушение на координацията	7,1	11,4	4,2
Нистагъм	6,2	11,7	6,8
Летаргия	5,6	8,0	2,1
Дизартрия	5,4	6,2	1,0
Нарушение на паметта	5,1	10,8	1,8
Нарушение на вниманието	4,5	11,9	1,8
Тремор	4,0	9,4	5,0
Амнезия	3,4	5,3	1,0
Нарушение на равновесието	3,4	3,9	2,4
Хипоестезия	3,1	5,9	1,0
Интенционен тремор	3,1	4,8	2,9
Дисгеузия	1,4	4,3	0,8
Умствено нарушение	1,4	5,0	1,3
Разстройство на речта	1,1	2,7	0,5
Нарушения на очите			
Диплопия	7,3	12,1	5,0
Замъглено зрение	5,4	8,9	2,4
Нарушение на зрението	2,0	1,4	0,3
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	6,8	15,1	8,4
Диария	5,1	14,0	5,2
Горна коремна болка	3,7	3,9	2,1
Констипация	3,7	3,2	1,8
Стомашен дискомфорт	3,1	3,2	1,3
Диспепсия	2,3	3,0	2,1
Суха уста	1,7	3,7	0,3
Абдоминална болка	1,1	2,7	0,8
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Миалгия	2,0	2,5	1,1

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мускулен спазъм	1,7	2,1	0,8
Мускулно-скелетна гръдна болка	1,1	1,8	0,3
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Изтощение	13,0	30,7	11,8
Раздразнителност	9,3	14,6	3,7
Астения	3,4	3,0	1,8
Подагрено смущение	1,4	2,5	1,3
Изследвания			
Намаление на телесното тегло	9,0	11,9	4,2
Препоръчителната доза за допълваща терапия на епилепсия при възрастни е 200-400 mg/ден.			

Двойно-слепи, плацебо-контролирани данни от проучвания на допълваща терапия на епилепсия при деца

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при ≥2% от лекуваните с ТОПАМАКС деца (на възраст от 2 до 16 години) от двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на допълваща терапия на епилепсия са показани на таблица 2. Нежеланите лекарствени реакции, които имат разпространеност >5% в препоръчителния дозов обхват (5 до 9 mg/kg/ден), по низходящ ред на честотата си включват намален апетит, изтощение, сомнолентност, летаргия, раздразнителност, нарушение на вниманието, намаление на телесното тегло, агресивност, обрив, абнормно поведение, анорексия, нарушение на равновесието и констипация.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани от ≥2% от лекуваните с ТОПАМАКС деца в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на допълваща терапия на епилепсия

	ТОПАМАКС	**ПЛАЦЕБО**
Системо-органна класификация	**(N=104)**	**(N=102)**
Нежелана реакция	%	%
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	19,2	12,7
Анорексия	5,8	1,0
Психични нарушения		
Агресивност	8,7	6,9
Абнормно поведение	5,8	3,9
Състояние на обърканост	2,9	2,0
Променено настроение	2,9	2,0
Нарушения на нервната система		
Сомнолентност	15,4	6,9
Летаргия	13,5	8,8
Нарушение на вниманието	10,6	2,0
Нарушение на равновесието	5,8	2,0
Замаяност	4,8	2,9

Нарушение на паметта	3,8	1,0
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Епистаксис	4,8	1,0
Стомашно-чревни нарушения		
Констипация	5,8	4,9
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив	6,7	5,9
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Изтощение	16,3	4,9
Възпаленост	11,5	8,8
Подагрено смущение	4,8	2,0
Изследвания		
Намаление на телесното тегло	9,6	1,0
Препоръчителната доза за допълваща епилептична терапия при деца (2 до 16 годишна възраст) е от 5 до 9 mg/kg/ден.		

Двойно-слепи, плацебо-контролирани данни от проучвания на монотерапия на епилепсия при възрастни пациенти

Нежеланите лекарствени реакции съобщавани при ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на монотерапия на епилепсия са показани на таблица 3. Нежеланите лекарствени реакции, които имат разпространеност >5% при препоръчителната доза (400 mg/ден) по низходящ ред на честотата си включват парестезия, намаление на телесното тегло, изтощение, анорексия, депресия, нарушение на паметта, диария, астения, дисгеузия и хипоестезия.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции съобщавани от ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти при двойно-слепи, контролирани проучвания на монотерапия на епилепсия

	ТОПАМАКС 50 mg/ден	**ТОПАМАКС 400 mg/ден**
Системо-органна класификация	**(N=257)**	**(N=153)**
Нежелана реакция	**%**	**%**
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Анемия	0,8	2,0
Нарушения на метаболизма и храненето		
Анорексия	3,5	12,4
Намален апетит	2,3	2,6
Психични нарушения		
Депресия	4,3	8,5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Тревожност	3,9	6,5
Брадифрения	2,3	4,6
Експресивно нарушение на речта	3,5	4,6
Потиснато настроение	0,8	2,6
Променено настроение	0,4	2,0
Колебания на настроението	1,6	2,0
Нарушения на нервната система		
Парестезия	18,7	40,5
Нарушение на паметта	1,2	7,2
Дисгеузия	2,3	5,9
Хипоестезия	4,3	5,2
Нарушение на равновесието	1,6	3,3
Дизартрия	1,6	2,6
Разстройство на познавателната способност	0,4	2,0
Летаргия	1,2	2,0
Умствено нарушение	0,8	2,0
Нарушение на психомоторните умения	0	2,0
Седация	0	1,3
Дефект в зрителното поле	0,4	1,3
Нарушения на очите		
Сухо око	0	1,3
Нарушения на ухото и лабиринта		
Ушна болка	0	1,3
Шум в ушите	1,6	1,3
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Диспнея	1,2	2,0
Ринорея	0	1,3
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	5,4	6,5
Орална парестезия	1,2	3,3
Суха уста	0,4	2,6
Гастрит	0,8	2,6
Коремна болка	1,2	2,0
Гастроезофагеална рефлуксна болест	0,4	2,0
Кървене от венците	0	1,3
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив	0,4	3,9
Косопад	1,6	3,3

Сърбеж	0,4	3,3
Лицева хипоестезия	0,4	2,0
Генерализиран сърбеж	0	1,3
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Мускулни спазми	2,7	3,3
Артралгия	1,9	2,0
Мускулно потрепване	0,4	1,3
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
Нефролитиаза	0	2,6
Дизурия	0,8	2,0
Полакируия	0,8	2,0
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
Еректилна дисфункция	0,8	1,3
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Изтощение	15,2	14,4
Астения	3,5	5,9
Възпаленост	3,1	3,3
Изследвания		
Намаление на телесното тегло	7,0	17,0
Препоръчителната доза за монотерапия при възрастни е 400 mg/ден		

Двойно-слепи, плацебо-контролирани данни от проучвания на монотерапия на епилепсия при деца

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани от ≥2% от лекуваните с ТОПАМАКС деца (на възраст между 10 и 16 години) при двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания на монотерапия на епилепсия са показани на таблица 4. Нежеланите лекарствени реакции с разпространеност >5% при препоръчителна доза (400 mg/ден) по низходящ ред на честотата си включват намаление на телесното тегло, парестезия, диария, нарушение на вниманието, фебрилност и косопад.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при ≥2% от лекуваните с ТОПАМАКС деца при двойно-слепи, контролирани проучвания на монотерапия на епилепсия

	ТОПАМАКС 50 mg/ден	**ТОПАМАКС 400 mg/ден**
Системо-органна класификация	(N=77)	(N=63)
Нежелана реакция	**%**	**%**
Нарушения на метаболизма и храненето		
Намален апетит	1,3	4,8
Психични нарушения		

Брадифрения	0	4,8
Променено настроение	1,3	4,8
Депресия	0	3,2
Нарушения на нервната система		
Парестезия	3,9	15,9
Нарушение на вниманието	3,9	7,9
Нарушения на ухото и лабиринта		
Виене на свят	0	3,2
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Епистаксис	0	3,2
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	3,9	9,5
Повръщане	3,9	4,8
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Косопад	0	6,3
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Фебрилност	0	6,3
Астения	0	4,8
Изследвания		
Намаление на телесното тегло	7,8	20,6
Социални предпоставки		
Нарушение на способността за учене	0	3,2
Препоръчителната доза за монотерапия при деца на 10 и повече години е 400 mg/ден.		

Двойно-слепи, плацебо-контролирани данни от проучвания при профилактика на мигрена
проучвания при възрастни пациенти

Нежелани лекарствени реакции съобщавани при ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за профилактика на мигрена са показани на таблица 5. Към нежеланите лекарствени реакции, които имат разпространеност >5% при препоръчителната доза (100 mg/ден) в низходящ по честота ред се отнасят парестезия, изтощение, гадене, диария, намаление на телесното тегло, дисгеузия, анорексия, намален апетит, инсомния, хипоестезия, нарушение на вниманието, тревожност, сомнолентност и експресивно нарушение на речта.

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при ≥1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти при двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за профилактика на мигрена

	ТОПАМАКС 50 mg/ден	ТОПАМАКС 100 mg/ден	ТОПАМАКС 200 mg/ден	ПЛАЦЕБО
Системо-органна класификация	**(N=227)**	**(N=374)**	**(N=501)**	**(N=436)**
Нежелана реакция	%	%	%	%

Нарушения на метаболизма и храненето				
Анорексия	3,5	7,5	7,2	3,0
Намален апетит	5,7	7,0	6,8	3,0
Психични нарушения				
Инсомния	4,8	7,0	5,6	3,9
Тревожност	4,0	5,3	5,0	1,8
Експресивно нарушение на речта	6,6	5,1	5,2	1,4
Депресия	3,5	4,8	7,4	4,1
Потиснато настроение	0,4	2,9	2,0	0,9
Състояние на обърканост	0,4	1,6	2,0	1,1
Колебания на настроението	1,8	1,3	1,0	0,2
Афективна лабилност	0,4	1,1	0,2	0,2
Брадифрения	1,8	1,1	3,4	1,4
Нарушения на нервната система				
Парестезия	35,7	50,0	48,5	5,0
Дисгеузия	15,4	8,0	12,6	0,9
Хипоестезия	5,3	6,7	7,4	1,4
Нарушение на вниманието	2,6	6,4	9,2	2,3
Сомнолентност	6,2	5,1	6,8	3,0
Нарушение на паметта	4,0	4,5	6,2	1,6
Амнезия	3,5	2,9	5,2	0,5
Тремор	1,3	1,9	2,4	1,4
Нарушение на равновесието	0,4	1,3	0,4	0
Умствено нарушение	0,4	1,1	1,8	0,9
Нарушения на очите				
Замъглено зрение	4,0	2,4	4,4	2,5
Нарушения на ухото и лабиринта				
Шум в ухото	0,4	1,3	1,6	0,7
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Диспнея	1,3	2,7	1,6	1,4
Епистаксис	0,4	1,1	0,6	0,5
Стомашно-чревни нарушения				
Гадене	9,3	13,6	14,6	8,3
Диария	9,3	11,2	10,0	4,4
Суха уста	1,8	3,2	5,0	0,5
Орална парестезия	1,3	2,9	1,6	0,5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Констипация	1,8	2,1	1,8	1,4
Коремно раздуване	0	1,3	0,2	0,2
Стомашен дискомфорт	2,2	1,3	1,0	0,2
Гастроезофагеална рефлуксна болест	0,4	1,1	1,2	0,5
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулно потрепване	1,8	1,3	1,8	0,7
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Изтощение	15,0	15,2	19,2	11,2
Астения	0,9	2,1	2,6	0,5
Възпаленост	3,1	1,9	2,4	0,9
Жажда	1,3	1,6	1,0	0,5
Изследванията				
Намаление на телесното тегло	5,3	9,1	10,8	1,4
Препоръчителната доза за профилактика на мигрена е 100 mg/ден.				

Данни от други клинични проучвания

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при двойно-слепи контролирани клинични проучвания при <1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти или за какъвто и да е процент при открити клинични проучвания на лекувани с ТОПАМАКС възрастни пациенти, са показани на таблица 6.

Таблица 6. Нежелани лекарствени реакции, съобщавани при двойно-слепи контролирани клинични проучвания при <1% от лекуваните с ТОПАМАКС възрастни пациенти или за какъвто и да е процент при открити клинични проучвания на лекувани с ТОПАМАКС възрастни пациенти
Нарушения на кръвта и лимфната система
Левкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система
Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето
Хиперхлоремична ацидоза, хипокалемия, повишен апетит, метаболитна ацидоза, полидипсия
Психични нарушения
Абнормно поведение, аноргазмия, апатия, плач, нарушение на концентрацията, нарушение на сексуалната възбудимост, дисфемия, ранно събуждане сутрин, повишено настроение, еуфорично настроение, липса на белези, показващи афект, халюцинация, слухова халюцинация, зрителна халюцинация, хипомания, първична инсомния, липса на спонтанна реч, понижено либидо, апатично

либидо, загуба на либидо, мания, междинна инсомния, понижено оргазмено усещане, панически атаки, паническо разстройство, паническа реакция, параноя, персеверация, разстройство на четенето, неспокойствие, нарушение на съня, мисли за самоубийство, опит за самоубийство, тъга, абнормно мислене
Нарушения на нервната система
Агеузия, акинезия, аносмия, афазия, усещане за изгаряне, церебеларен синдром, разстройство на циркадния ритъм на съня, тромавост, понижено ниво на съзнание, замайване при изправяне, течене на лиги, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, есенциален тремор, изтръпване, хиперестезия, хиперсомния, хипогеузия, хипокинезия, хипосмия, периферна невропатия, паросмия, лошо качество на съня, пресинкоп, повтаряща се реч, сетивно нарушение, загуба на сетивност, ступор, синкоп, нереагиращ на стимули
Нарушения на очите
Нарушение на акомодацията, изменение на възприемането на зрителната дълбочина, амблиопия, блефароспазъм, преходна слепота, едностранна слепота, глаукома, повишено сълзотечение, мидриаза, вечерна слепота, фотопсия, пресбиопия, сцинтилираща скотома, скотома, намалена зрителна острота
Нарушения на ухото и лабиринта
Глухота, невросетивна глухота, едностранна глухота, ушен дискомфорт, нарушение на чуването
Сърдечни нарушения
Брадикардия, синусова брадикардия, сърцебиене
Съдови нарушения
Прилив на кръв в лицето, „топли вълни”, ортостатична хипотензия, феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Дисфония, диспнея при усилие, запушване на носа, параназална синусова хиперсекреция
Стомашно-чревни нарушения
Абдоминален дискомфорт, долна коремна болка, болезненост при допир на корема, лош дъх,епигастрален дискомфорт, флатулентност, глосодиния, орална хипоестезия, орална болка, слюнчена хиперсекреция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Анхидроза, алергичен дерматит, еритема, макуларен обрив, обезцветяване на кожата, абнормен мирис на кожата, отичане на лицето, уртикария, локализирана уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Хълбочна болка, мускулно изтощение, мускулна слабост, мускулна скованост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Камък в пикочопровода, камък в пикочните пътища, хематурия, незадържане на урина, неотложни болезнени пориви за уриниране, бъбречна колика, бъбречна болка
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Нарушение на половата функция
Общи нарушения
Оток на лицето, неестествено усещане, усещане като опиване с алкохол, нервност, неразположение, периферно изстиване, бездейност

Изследвания
Понижен кръвен бикарбонат, наличие на кристали в урината, абнормен тест за ходене чрез поставяне на единия крак пред другия, понижен брой на белите кръвни клетки

Нежеланите лекарствени реакции съобщавани при двойно-слепите контролирани клинични проучвания при >1% от лекуваните с ТОПАМАКС деца или за какъвто и да е процент при открити клинични проучвания на лекувани с ТОПАМАКС деца, са показани на таблица 7.

Таблица 7. Нежелани лекарствени реакции съобщавани при двойно-слепи контролирани клинични проучвания при >1% от лекуваните с ТОПАМАКС деца или за какъвто и да е процент при открити клинични проучвания на лекувани с ТОПАМАКС деца
Нарушения на кръвта и лимфната система
Еозинофилия, левкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система
Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето
Хиперхлоремична ацидоза, хипокалиемия, повишен апетит
Психични нарушения
Гняв, апатия, плач, нарушение на концентрацията, експресивно нарушение на речта, първична инсомния, инсомния, междинна инсомния, колебания на настроението, персеверация, нарушение на съня, мисли за самоубийство, опит за самоубийство
Нарушения на нервната система
Разстройство на циркадния ритъм на съня, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, умствено нарушение, нистагъм, паросмия, лошо качество на съня, психомоторна хиперактивност, нарушение на психомоторните умения, синкоп, тремор
Нарушения на очите
Диплопия, повишено сълзотечене, замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта
Болка в ухото
Сърдечни нарушения
Сърцебиене, синусова брадикардия
Съдови нарушения
Ортостатична хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Запушване на носа, параназална синусова хиперсекреция, ринорея
Стомашно-чревни нарушения
Коремен дискомфорт, коремна болка, суха уста, флатулентност, гастрит, гастроезофагеална рефлуксна болест, кървене от венците, глосодиния, орална парестезия, стомашен дискомфорт
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Артралгия, мускулно-скелетна скованост, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Незадържане на урина, неотложни болезнени пориви за уриниране, полакиурия
Общи нарушения
Неестествено усещане, хипертермия, неразположение, бездейност

Постмаркетингови данни

В таблици 8 и 9 са включени нежеланите лекарствени реакции идентифицирани първо като нежелани лекарствени реакции по време на изпитанието с ТОПАМАКС. Във всяка таблица честотите са дадени според следната установена практика:

Много чести	≥ 1/10
Чести	≥ 1/100 до < 1/10
Нечести	≥ 1/1 000 до < 1/100
Редки	≥ 1/10 000 до < 1/1 000
Много редки	< 1/10 000, включително изолирани съобщения

В таблица 8 нежеланите лекарствени реакции са представени категоризирани по честота, въз основа на спонтанно съобщената разпространеност, докато в таблица 9 същите нежелани лекарствени реакции са представени категоризирани по честота, въз основа на разпространеността в клинични проучвания, когато такава е известна.

[Бележка за регулаторния орган : Отделните събития, изброени във всяка една от следните две таблици, са идентични. Разликата между двете таблици е в източника на информация, използван за преценка на категоризацията по честота за всяко събитие. В таблица 8 той е спонтанно съобщената разпространеност, а в таблица 9 е точната разпространеност или при епидемиологично изследване, или при клинично проучване/проучвания. Когато се получава местна фабрична марка от Компютърно контролираната система за разпределение, само една от тези таблици трябва да се избере за включване в секцията с данни след продажбата, основаваща се на местните регулаторни изисквания/указания.]

Таблица 8: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани по време на употребата на ТОПАМАКС след пускането му на пазара, според категоризирането на честотите от спонтанно съобщената разпространеност
Инфекции и инфестации
Много редки Назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система
Много редки Неутропения
Нарушения на имунната система
Много редки Алергичен оток
Много редки Конюнктивален оток
Психични нарушения
Много редки Чувство на отчаяние
Нарушения на очите

Много редки	Абнормно усещане в окото
Много редки	Закритоъгълна глаукома
Много редки	Нарушение на очните движения
Много редки	Оток на клепачите
Много редки	Миопия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	*Erythema multiforme*
Много редки	Периорбитален оток
Много редки	Синдром на Stevens-Johnson
Много редки	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много редки	Отичане на ставите
Много редки	Дискомфорт в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много редки	Бъбречна тубуларна ацидоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много редки	Генерализиран оток
Много редки	Грипоподобно заболяване
Изследвания	
Много редки	Увеличаване на телесното тегло

Таблица 9: Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани по време на опита с ТОПАМАКС след пускане на пазара, според категоризирането на честотите, преценени от клиничните проучвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	Назофарингит*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Неутропения
Нарушения на имунната система	
Непознати	Алергичен оток
Непознати	Конюнктивален оток
Психични нарушения	
Редки	Чувство на отчаяние
Нарушения на очите	
Редки	Абнормно усещане в окото
Редки	Оток на клепачите
Редки	Миопия
Непознати	Закритоъгълна глаукома
Непознати	Нарушение на очните движения

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Редки	*Erythema multiforme*
Редки	Периорбитален оток
Редки	Синдром на Stevens-Johnson
Непознати	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Отичане на ставите
Редки	Дискомфорт в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Редки	Бъбречна тубуларна ацидоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Грипоподобно заболяване
Непознати	Генерализиран оток
Изследвания	
Чести	Увеличаване на телесното тегло

* Назофарингитът в базата данни на клиничното проучване отдаден на инфекциозни или други причини и не приет за нежелана лекарствена реакция. Забележка: Честотата на тези случаи в базата данни след продажбата (таблица 8) е много рядка.

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, объркаността 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. точка 4.4).

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.

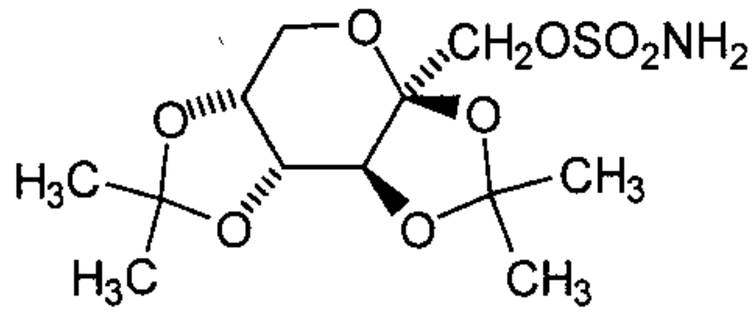
Лечение

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.

Хемодиализата се оказва ефективно средство за отделяне на топирамат от тялото. Пациентите е неоходимо 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 натриев фосфат и натриев хидроксид и имащи pH 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 pH от 6.3.

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

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

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

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

Тъй като антиепилептичният профил на топирамат подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на $GABA_A$ рецептори. топирамат антагонизира способността на кайната да активира каината/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 топирамат 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, топирамат 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 топирамат.

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

Изследванията при мишки, приемащи топирамат 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 топирамат и неговата клинична ефективност. Няма доказателства за толеранс, демонстриран при човека.

5.1.2. Клинични проучвания за епилепсия:

Резултати от контролирани клинични проучвания установяват ефикасността на ТОПАМАКС таблетки и ТОПАМАКС капсули за разпръскване, прилагани като монотерапия при възрастни и деца (на възраст 6 години и по-големи), страдащи от епилепсия, прилагани като допълнителна терапия при възрастни и деца на възраст 2-16 години с парциални пристъпи или първично генерализирани тонично-клонични гърчове и прилагани при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи с пристъпи, свързани със синдрома на Ленокс-Гасто (Lennox-Gastaut).

Монотерапия

Ефективността на топирамат като монотерапия при възрастни и деца на 6-годишна възраст и по-големи с наскоро диагностицирана епилепсия е установена в четири рандомизирани, двойно-слепи, паралелно-групови проучвания. Проучването EPMN-106 е проведено при 487 пациенти (на възраст от 6 до 83 години), на които наскоро е поставена диагноза епилепсия (парциална или генерализирана) или диагноза повтаряща се епилепсия, когато не са приемали антиепилептични медикаменти. Пациентите са разпределени на случаен принцип да получават топирамат 50 mg на ден или топирамат 400 mg на ден. Пациентите остават в двойно-сляпата фаза, докато не получат първия си парциален или генерализиран тонично-клоничен гърч, докато не приключи двойно-сляпата фаза 6 месеца след рандомизацията на последния индивид или докато не се оттеглят поради свързани с Протокола причини. Първичната оценка на ефикасността се базира на сравнението между групите с различни дози топирамат по отношение на времето до първия парциален или генерализиран тонично-клоничен гърч по време на двойно-сляпата фаза. Сравнението на кривите на преживяване на Каплан-Майер (Kaplan-Meier) за времето до първия пристъп дават предимство на топирамат 400 mg на ден пред топирамат 50 mg на ден (p = 0,0002, log rank test). Разделението между групите в полза на групата с по-висока доза се появява рано в титриращата фаза и става статистически значимо най-рано 2 седмици след рандомизацията (p = 0,046), когато, следвайки седмичния график на титриране, индивидите в групата с по-висока доза са постигнали максимална доза топирамат от 100 mg на ден. Групата с по-висока доза превъзхожда също така групата с по-ниска доза и по отношение на съотношението на индивидите, които нямат пристъпи, базирано на оценките на Каплан-Майер, за терапия от минимум 6 месеца (82,9 % спрямо 71,4 %; p = 0,005) и за терапия от минимум 1 година (75,7 % спрямо 58,8 %; p = 0,001). Отношението на степените на опасност за времето до първия пристъп е 0,516 (95 % доверителен интервал, 0,364 до 0,733). Ефектите на лечението, що се отнася до времето до първия пристъп, са последователни при различни групи индивиди, разделени по възраст, пол, географски регион, начално телесно тегло, начален вид на пристъпа, време след диагностициране и начална употреба на антиепилептични медикаменти.

В проучването YI, проведено в един център, пациенти на възраст 15-63 години с рефрактерни парциални пристъпи (n = 48) са прехвърлени от текущото им лечение към лечение с ТОПАМАКС 100 mg на ден или 1000 mg на ден като монотерапия. Групата с високата доза е статистически по-добра спрямо групата с ниска доза по отношение на променливите за ефикасност. 54 % от пациентите с висока доза постигат монотерапия, в сравнение със 17% в групата с ниска доза, като разликата между дозите е статистически значима (p = 0,005). Средното време до изхода е значително по-голямо в групата с висока доза (p = 0,002). Изследователят и глобалните оценки на клиничния отговор на индивида статистически отдават предпочитание на групата с висока доза (< 0,002).

В проучването EPMN-104, възрастни и деца (на възраст 6-85 години), с наскоро диагностицирана епилепсия (n=252), са рандомизирани в група с ниска доза (25 или 50 mg на ден) или в група с висока доза (200 или 500 mg ден), базирано на телесното им тегло. Като цяло, за 54 % от

пациентите получаващи висока доза и за 39 % от пациентите получаващи ниска доза се съобщава, че не са имали пристъпи по време на двойно-сляпата фаза (p = 0,022). Групата с висока доза също така е по-добра от групата с ниска доза по отношение разпределението на честотата на пристъпите (p = 0,008) и разликата във времето до първия пристъп сред три нива на плазмена концентрация на топирамат (p = 0,015).

В проучването EPMN-105 пациенти на възраст 6-84 години, с наскоро диагностицирана епилепсия (n = 613), са разпределени на случаен принцип да получават или 100, или 200 mg на ден ТОПАМАКС или стандартно антиепилептично лечение (карбамазепин или валпроат). ТОПАМАКС е поне толкова ефикасен, колкото карбамазепин или валпроат в намаляване на пристъпите при тези пациенти. Доверителните интервали от 95 % за разликата между двете лечебни групи са малки и включват нула, което показва, че не съществува статистически значима разлика между групите. Двете терапевтични групи са също така сравними по отношение на всички клинични ползи и ефикасни крайни цели, включително време до изхода, съотношение на пациенти без пристъпи и време до първия пристъп.

Пациентите (n=207; 32 са на възраст ≤16 години), които завършват двойно-сляпата фаза на проучванията YI и EPMN-104, са включени в дългосрочни продължения на тези проучвания, като по-голяма част от тези пациенти получават ТОПАМАКС за 2 до 5 години. В тези продължения на проучванията се демонстрира постоянна ефикасност при дългосрочното приложение на ТОПАМАКС като монотерапия. Не се наблюдава значителна промяна в дозировката по време на периода на удължаване и никакви признаци, че ефективността на монотерапията с ТОПАМАКС намалява с продължителното приложение.

Допълнителна терапия:

Контролирани проучвания при пациенти с парциални пристъпи

Възрастни с парциални пристъпи

Ефективността на топирамат като допълнителна терапия при възрастни с парциални пристъпи е установена в шест многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, контролирани с плацебо проучвания, две сравняващи няколко дозировки топирамат и плацебо и четири сравняващи единична доза с плацебо, при пациенти с история за парциални пристъпи, с или без вторично генерализирани пристъпи.

На пациентите в тези проучвания са разрешени максимум два антиепилептични медикамента в допълнение към ТОПАМАКС таблетки или плацебо. Във всяко проучване пациентите са стабилизирани на оптималната доза на техните придружаващи антиепилептични медикаменти по време на началната фаза, която продължава между 4 и 12 седмици. Пациентите, които по време на началната фаза имат предварително определен минимален брой парциални пристъпи, с или без вторична генерализация (12 пристъпа за 12-седмичен начален период, 8 пристъпа за 8-седмичен начален период или 3 пристъпа за 4-седмичен начален период), са рандимизирани да получават плацебо или определена доза ТОПАМАКС таблетки в допълнение към другите им антиепилептични медикаменти.

След рандомизацията, пациентите започват двойно-сляпата фаза на лечението. При пет от шестте проучвания, пациентите получават активен медикамент с начална доза от 100 mg на ден. След това всяка седмица или през седмица дозата е увеличавана със 100 mg или с 200 mg на ден до достигане на назначената доза, освен ако появата на непоносимост не попречи на увеличението. В шестото проучване (119) първоначалните дози от 25 или 50 mg на ден топирамат са последвани от съответни седмични увеличения от 25 или 50 mg на ден, до достигане на прицелната доза от 200 mg на ден. След титрирането, пациентите влизат в период на стабилизиране продължаващ 4, 8 или 12 седмици. Броят пациенти, разпределени на случаен принцип за всяка доза и действителните средни дози в периода на стабилизиране, са представени в Таблица 1 и 2.

Пациенти на възраст 2-16 години с парциални пристъпи

Ефективността на топирамат, като допълнително лечение при пациенти на възраст 2-16 години с парциални пристъпи, е установена в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо проучване, сравняващо топирамат и плацебо при пациенти с история за парциални пристъпи, с или без вторично генерализирани пристъпи.

На пациентите в това проучване са разрешени максимум два антиепилептични медикамента в допълнение към ТОПАМАКС таблетки или плацебо. В това проучване пациентите са стабилизирани на оптималната доза на техните придружаващи антиепилептични медикаменти по време на начална фаза, продължаваща 8 седмици. Пациентите, които по време на началната фаза имат поне шест парциални пристъпа, с или без вторично генерализирани пристъпи, са разпределени на случаен принцип да получават плацебо или ТОПАМАКС таблетки в допълнение към другите им антиепилептични медикаменти.

След рандомизацията пациентите започват двойно-сляпата фаза на лечението. Пациентите получават активен медикамент, като започват с 25 или 50 mg на ден. След това през седмица дозата е увеличавана с 25 mg до 150 mg на ден, до достигане на назначената доза от 125, 175, 225 или 400 mg на ден, базирано на теглото на пациентите, за да се постигне приблизителна доза от 6 mg/kg на ден, освен ако появата на непоносимост не попречи на увеличението. След титрирането, пациентите влизат в период на стабилизиране продължаващ 8 седмици.

Контролирани проучвания при пациенти с първично генерализирани тонично-клонични пристъпи

Ефективността на топирамат като допълнително лечение за първични генерализирани тонично-клонични припадъци при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи, е установена в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляло, контролирано с плацебо проучване, сравняващо единични дози топирамат и плацебо.

На пациентите в това проучване са разрешени максимум два антиепилептични медикамента в допълнение към ТОПАМАКС таблетки или плацебо. Пациентите са стабилизирани на оптималната доза на техните придружаващи антиепилептични медикаменти по време на начална фаза, продължаваща 8 седмици. Пациентите, които по време на началната фаза имат поне три първично генерализирани тонично-клонични пристъпа, са разпределени на случаен принцип да получават плацебо или ТОПАМАКС в допълнение към другите им антиепилептични медикаменти.

След рандомизацията пациентите започват двойно-сляпата фаза на лечението. Пациентите получават активен медикамент като започват с 50 mg на ден в продължение на четири седмици. След това през седмица дозата е увеличавана с 50 mg до 150 mg на ден, до достигане на назначената доза от 175, 225 или 400 mg на ден, базирано на теглото на пациентите, за да се постигне приблизителна доза от 6 mg/kg на ден, освен ако появата на непоносимост не попречи на увеличението. След титрирането, пациентите влизат в период на стабилизиране продължаващ 12 седмици.

Контролирани проучвания при пациенти със Синдром на Ленокс-Гасто

Ефективността на топирамат като допълнително лечение за пристъпи, свързани със синдрома на Ленокс-Гасто, е установена в едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо проучване, сравняващо единични дози топирамат и плацебо при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи.

На пациентите в това проучване са разрешени максимум два антиепилептични медикамента в допълнение към ТОПАМАКС или плацебо. Пациентите, които са имали поне 60 пристъпа на месец, преди да вземат участие в проучването, са стабилизирани на оптималната доза на техните придружаващи антиепилептични медикаменти по време на начална фаза, продължаваща 4 седмици. След началната фаза, пациентите са разпределени на случаен принцип да получават плацебо или ТОПАМАКС в допълнение към другите им антиепилептични медикаменти. Активният*

медикамент е титриран, като се започва с 1 mg/kg на ден в продължение на една седмица. След това в продължение на една седмица дозата е увеличавана до 3 mg/kg на ден, а след това до 6 mg/kg на ден. След титрирането, пациентите влизат в период на стабилизиране, продължаващ 8 седмици. Основните показатели за ефективността са процента намаление на пристъпите на падане и глобалната оценка за тежестта на пристъпите, дадена от родителите.

При всички допълнителни проучвания се измерва редукцията на честотата на пристъпите спрямо началния период по време на цялата двойно-сляпа фаза. Средният процент на редукцията на честотата на пристъпите и честотата на отговора (част от пациентите с поне 50 % намаление) по лечебни групи за всяко проучване, са показани в Таблица 2 по-долу. Както е описано по-горе, при проучването със синдрома на Ленокс-Гасто, е установено глобално подобрение на тежестта на пристъпите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 10: Резултати за ефикасността при двойно-слепи, контролирани с плацебо, допълнителни проучвания

Протокол	Резултати за ефикасността	Плацебо	Прицелна доза на топирамат (mg на ден) 200	400	600	800	1000	≈6 mg/kg/ден*
Парциални пристъпи								
Проучвания при възрастни								
YD	N	45	45	45	46	--	--	--
	Среден % редукция	11.6	27.2 [а]	47.5 [б]	44.7 [в]	--	--	--
	% отговорили	18	24	44 [г]	46 [д]	--	--	--
YE	N	47	--	--	48	48	47	--
	Среден % редукция	1.7	--	--	40.8 [в]	41.0 [в]	36.0 [в]	--
	% отговорили	9	--	--	40 [в]	41 [в]	36 [г]	--
Y1	N	24	--	23	--	--	--	--
	Среден % редукция	1.1	--	40.7 [д]	--	--	--	--
	% отговорили	8	--	35 [г]	--	--	--	--
Y2	N	30	--	--	30	--	--	--
	Среден % редукция	-12.2	--	--	46.4 [в]	--	--	--
	% отговорили	10	--	--	47 [в]	--	--	--
Y3	N	28	--	--	--	28	--	--
	Среден % редукция	-20.6	--	--	--	24.3 [в]	--	--
	% отговорили	0	--	--	--	43 [в]	--	--
119	N	91	168	--	--	--	--	--
	Среден % редукция	20.0	44.2 [в]	--	--	--	--	--
	% отговорили	24	45 [в]	--	--	--	--	--
Проучвания при пациенти деца								
YP	N	45	--	--	--	--	--	41
	Среден % редукция	10.5	--	--	--	--	--	33.1 [г]
	% отговорили	20	--	--	--	--	--	39
Първични генерализирани тонично-клонични гърчове [з]								
YTC	N	40	--	--	--	--	--	39
	Среден % редукция	9.0	--	--	--	--	--	56.7 [г]
	% отговорили	20	--	--	--	--	--	56 [в]
Синдром на Ленокс-Гасто [и]								
YL	N	49	--	--	--	--	--	46
	Среден % редукция	-5.1	--	--	--	--	--	14.8 [г]
	% отговорили	14	--	--	--	--	--	28 [ж]
	Подобрение на тежестта на пристъпите [к]	28	--	--	--	--	--	52 [г]

Сравнения с плацебо: [а] p = 0.080; [б] p ≤ 0.010; [в] p ≤ 0.001; [г] p ≤ 0.050; [д] p = 0.065; [е] p ≤ 0.005; [ж] p = 0.071;
[з] Среден % редукция и % отговорили са докладвани за първични генерализирани тонично-клонични припадъци;
[и] Среден % редукция и % отговорили за дроп-атаки, т.е. тонични и атонични припадъци;
[к] Процент индивиди, които имат минимално, голямо или много голямо подобрение спрямо началото.
** За Протоколи YP и YTC, определените в протокола прицелни дозировки (< 9.3 mg/kg на ден) са назначени, базирани на теглото на индивида, за да се постигне приблизителна доза от 6 mg/kg на ден. Тези дози отговарят на mg на ден дозировка от 125, 175, 225 и 400 mg на ден.*

Поданализи на антиепилептичната ефикасност на ТОПАМАКС-таблетки в тези проучвания показват, че няма разлика, що се отнася до пола, расата, началната степен на пристъпите или съпътстващия антиепилептичен медикамент.

5.1.3. Клинични ПРОУЧВАНИЯ ЗА МИГРЕНА

Разработваната клинична програма за оценка на ефикасността на ТОПАМАКС за профилактиката на мигрената включва две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, контролирани с

плацебо, паралелно-групови основни проучвания, проведени в Северна Америка (MIGR-001 и MIGR-002). Основната крайна цел на ефикасността е намаление на честотата на мигренозното главоболие, измерено чрез промяната в 4-седмичната степен на мигрената от началната фаза до двойно-сляпата лечебна фаза при всяка лекувана с ТОПАМАКС група, сравнена с плацебо при популацията с намерение за лечение (intent to treat – ITT).

Обединените резултати от двете основни проучвания, които дават оценка на ТОПАМАКС в дози от 50 (N = 233), 100 (N = 244) и 200 (N = 228) mg на ден, установяват среден процент намаление в средния месечен период на мигрена съответно от 35 %, 51 % и 49 %, сравнен с 21 % в групата с плацебо (N = 229). Дозировките от 100 и 200 mg на ден ТОПАМАКС са статистически по-добри от плацебо. Трябва да се отбележи, че 27 % от пациентите, които са приемали ТОПАМАКС 100 mg на ден, постигат поне 75 % намаление на честотата на мигрената, докато 52 % постигат поне 50 % намаление.

Едно допълнително поддържащо проучване, MIGR-003, показва, че ТОПАМАКС 100 mg на ден е сравним по отношение на ефикасността с пропранолол 160 mg на ден. Няма статистически значима разлика между двете групи по отношение на основната крайна цел на ефикасността.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Филмираните таблетки и капсулите са биоеквивалентни.

Фармакокинетичният профил на топирамат 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 топирамат не е необходимо. В клиничните изследвания не се намери последователна връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите реакции.

Топирамат се абсорбира бързо и добре. След перорално приложение на 100 mg топирамат при здрави хора, средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) от 1.5 μg/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, който се насища при плазмената концентрация над 4 μg/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 μg/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 ml/min), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване. Като резултат се очаква 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 – линеарна 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 ЗА БЕЗОПАСНОСТ

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

При незрели плъхове дневният прием на топирамат в дози до 300 mg/kg/ден по време на периода на развитие, съответстващ на ранно детство, детство и юношество, доведе до отравяния сходни с тези при възрастни животни (намалена консумация на храна с намалено натрупване на телесно тегло, центролобуларна хепатоцелуларна хипертрофия и лека уротелиална хиперплазия в пикочния мехур). Не са установени съответни ефекти върху растежа на дългите кости (при тибията) или върху костната минерална плътност (при фемура), върху развитието по време на кърмене и развитието на половата система, неврологичното развитие (включително оценка на паметта и ученето), съешаването и плодовитостта или хистеротомните параметри.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

ТОПАМАКС ***(топирамат)*** филмирани таблетки съдържат следните помощни вещества:
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Нишесте, прежелатинизирано (модифицирано)
Нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Пречистена вода
OPADRY бал, жълт, розов, червен
Карнаубски восък

ТОПАМАКС капсули съдържа следните помощни вещества:
Покрити пелети
Захарни сфери
Повидон
Целулозен ацетат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Желатинови капсули
Желатин
Титанов диоксид
Черно фармацевтично мастило
Сорбитанов лаурат
Натриев лаурилсулфат

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ
Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ
36 месеца за филмирани таблетки
24 месеца за капсули

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ
Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.
Капсули – да не се съхраняват смесени с храна.

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.
Бутилки, съдържащи 60 капсули.

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА
Няма специални изисквания
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:
Johnson & Johnson D.O.O.
Šmartinska 53
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:
ТОПАМАКС 25 mg капсули, твърди – 20000683
ТОПАМАКС 25 mg филмирани таблетки – 9800312
ТОПАМАКС 50 mg филмирани таблетки – 9800314
ТОПАМАКС 100 mg филмирани таблетки– 9800313

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

ТОПАМАКС *филмирани таблетки*
Дата на първо разрешение: 03 ноември 1998 г.
Дата на последно подновяване: 14 юни 2004 г.

ТОПАМАКС *капсули, твърди*
Дата на първо разрешение: 17 ноември 2000 г.
Дата на последно подновяване: 19 май 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2009

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *