

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100667/68/69Разрешение № И-10992-420. 10. 2010

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тобанекс 25 mg филмирани таблетки
Тобанекс 50 mg филмирани таблетки
Тобанекс 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Тобанекс съдържа съответно 25 mg, 50 mg, 100 mg топирамат (topiramate).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Монотерапия при възрастни, юноши и деца над 6 годишна възраст с парциални припадъци, с или без вторични генерализирани припадъци и първични генерализирани тонично-клонични припадъци.

Допълваща терапия за деца на възраст 2 и повече години, юноши и възрастни, с парциални пристъпи с или без вторична генерализация или първично генерализирани тонично-клонични припадъци и за лечение на припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut.

При възрастни топирамат е показан за профилактика на мигренозно главоболие след внимателна оценка на възможните алтернативни терапевтични възможности. Топирамат не е предназначен за лечение на остри мигренозни пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложениеОбщи принципи

Препоръчва се терапията да се започне с ниски дози и след това чрез постепенно титриране да се достигне до ефективната доза. Дозата и степента на нейното увеличаване зависят от клиничната картина.

Тобанекс е наличен като филмирани таблетки. Препоръчва се филмираните таблетки да не се разчупват.

Не се налага мониториране на плазмените концентрации на топирамат, за да се оптимизира терапията с Тобанекс. В редки случаи добавянето на Тобанекс към схемата на лечение с фенитоин може да наложи коригиране на дозата фенитоин с цел да се постигне оптимален клиничен резултат. Добавянето или спирането лечение с фенитоин или карбамазепин при провеждане на допълваща терапия с Тобанекс може да наложи коригиране на дозата на Тобанекс.

Употребата на Тобанекс не се влияе от приема на храна.

При пациенти с или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични средства, включително и топирамат, трябва да се прекрати постепенно, за да се сведе до минимум рискът от поява на пристъпи или увеличаване честотата на пристъпите. В клинични изпитвания дневната доза е намалявана с 50-100 mg седмично при възрастни с епилепсия и с 25-50 mg седмично при възрастни, приемащи топирамат в дози до 100 mg дневно за профилактика на мигрена. В клинични изпитвания при деца дозата на топирамат е намалявана постепенно в продължение на 2-8-седмичен период.

Монотерапия на епилепсия

Общи принципи

При прекратяване на употребата на съпътстващите антиепилептични лекарства (АЕЛ) с цел прилагане на монотерапия с топирамат, следва да се обърне внимание на последиците от това върху контрола на припадъците. Препоръчва се постепенно намаляване на дозите на съпътстващите АЕЛ с около 1/3 на всеки 2 седмици, освен ако внезапното прекратяване на техния прием не се налага по съображения за безопасност.

След прекратяване приема на ензим-индуциращите лекарствени продукти, нивото на топирамат се покачва. Може да се наложи намаляване на дозата Тобанекс (топирамат), ако за това има клинични показания.

Възрастни

Дозата и титрирането и трябва да се ръководят от клиничния отговор. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на една седмица, след което дозата се повишава на едно- или двуседмични интервали с по 25 mg или 50 mg дневно, приложена в два отделни приема. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, дозите може да се покачват по-слабо или интервалите между увеличените дози може да се удължат.

Препоръчаната началната таргетна доза топирамат като монотерапия при възрастни е 100 mg дневно до 200 mg дневно в 2 отделни приема. Препоръчаната максимална дневна доза е 500 mg дневно в 2 отделни приема. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапията с топирамат в дози от 1000 mg дневно. Препоръките за дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациентите в старческа възраст, при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване.

Педиатрична популация (деца над 6 годишна възраст)

Дозата и титрирането и при деца трябва да се ръководят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6 годишна възраст следва да започне с доза от 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което се увеличава на едно- или двуседмични интервали с по 0,5 до 1 mg/kg дневно, прилагани в два отделни приема. Ако детето не понася схемата на титриране, дозите може да се покачват по-слабо или интервалите между увеличените дози може да се удължат.

Препоръчаната началната таргетна доза топирамат като монотерапия при деца над 6 годишна възраст е 100 mg дневно в зависимост от клиничната картина, (това е около 2 mg/kg дневно при деца 6-16 години).

Допълваща терапия при епилепсия (парциални пристъпи с или без вторична генерализация, първично генерализирани тонично-клонични припадаци или припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut)

Възрастни

Лечението следва да започне с 25-50 mg вечер в продължение на една седмица. Съобщава се за приложение на по-ниска начална доза, но това не е системно проучвано. Впоследствие дозата трябва да се увеличава на едно- или двуседмични интервали с 25-50 mg дневно и да се прилага на два отделни приема. При някои пациенти може да се постигне ефект и при дозиране веднъж дневно.

В клиничните изпитвания като допълваща терапия най-ниската ефективна доза е 200 mg. Обичайната дневна доза е 200-400 mg в два отделни приема.

Предложените схеми на дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациентите в старческа възраст, при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване (вж. точка 4.4).

Деца (на възраст 2 и повече години)

Препоръчаната обща дневна доза Тобанекс (топирамат) като допълваща терапия е приблизително 5 до 9 mg/kg в два отделни приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg (или по-малко на базата на диапазон 1 до 3 mg/kg дневно) вечер през първата седмица, след което дозата се повишава на едно- или двуседмични интервали с по 1 до 3 mg/kg дневно (приложена в два отделни приема), за да се постигне оптимален клиничен отговор.

Направени са проучвания на дневни дози от до 30 mg/kg и като цяло поносимостта към тях е добра.

Мигрена

Възрастни

Препоръчаната обща дневна доза топирамат за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg, приложена в два отделни приема. Дозирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на една седмица, след което се повишава с по 25 mg дневно, прилагани на едноседмични интервали. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, интервалите между увеличените дози може да се удължат.

При някои пациенти може да се постигне ефект и при обща дневна доза от 50 mg. Досега пациенти са получавали обща дневна доза до 200 mg. Тази дозировка може да е от полза за някои пациенти, но се препоръчва повишено внимание поради повишената честота на нежеланите реакции.

Деца

Не се препоръчва употребата на Тобанекс (топирамат) за лечение и профилактика на мигрена при деца поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

Общи препоръки за дозиране на Тобанекс при специални популации от пациенти

Бъбречно увреждане

Тобанекс трябва да се прилага с внимание при пациенти с увредена бъбречна функция (CLCR \leq 60 mL/min), тъй като плазменият и бъбречен клирънс на Тобанекс е намален. При индивиди с известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза.

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, трябва да се прилага допълнителна доза Тобанекс, приблизително равна на половината дневна доза в деня на хемодиализата. Допълнителната доза се прилага на два отделни приема в началото и след края на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да бъде различна в зависимост от характеристиките на използваното диализно оборудване.

Чернодробно увреждане.

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане топирамат трябва да се прилага с внимание, поради понижаване клирънса на Тобанекс.

Старческа възраст

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Профилактика на мигрена по време на бременност и при жени с детороден потенциал, ако не използват ефективни методи за контрацепция.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В случаи, при които се налага рязко прекратяване на лечението с топирамат по медицински показания, се препоръчва съответното наблюдение (вж. точка 4.2 за повече информация).

Както и при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да получават по-често припадъци, или започване на нов вид припадъци с топирамат. Този феномен може да е последица от предозиране, понижаване плазмените концентрации при едновременна употреба на антиепилептици, прогресиране на заболяването или на парадоксален ефект.

Адекватната хидратация по време на употребата на топирамат е много важна. Хидратацията може да намали риска от нефролитиоза (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 се наблюдават по-чести промени в настроението и депресия.

Самоубийство/суицидно поведение

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарствени продукти по различни показания са съобщавани суицидно поведение и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също показва малък, но повишен риск от суицидно поведение и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при топирамат.

При двойно слепи клинични изпитвания случаите свързани със самоубийство (суицидни поведения, опити за самоубийство и самоубийство) възникват с честота 0,5% от лекуваните с топирамат пациенти (46 от общо 8652 лекувани пациенти) и почти три пъти по-висока честота

при тези лекувани с плацебо (0,2%; 8 от общо 4045 лекувани пациенти).

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

Нефролитиаза

При някои пациенти, особено ако са предразположени към нефролитиаза, се наблюдава повишен риск от образуване на бъбречни камъни и свързаните с това признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болки в слабините.

Рисковите фактори за нефролитиаза са анамнестични данни за предшестващо образуване на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези фактори не може да бъде надежден прогностичен белег за образуване на бъбречни камъни при лечение с топирамат. 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 се прилага предпазливо, тъй като клирънсът на топирамат може да се намали.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Съобщава се за синдром, който включва остра миопия, свързана с вторична закритоъгълна глаукома, при пациенти на лечение с топирамат. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота и/или болка в очите. Данните от офталмологични изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Възможно е наличието на мадриаза. Този синдром може да се свърже 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 топирамат. За разлика от първичната тесноъгълна глаукома, която се среща рядко при пациенти под 40 години, вторичната закритоъгълна глаукома, свързана с топирамат, се наблюдава при деца, както и при възрастни. Лечението включва прекъсване на приема на топирамат, колкото е възможно 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 и до перманентна загуба на зрението.

Трябва да се вземе решение дали пациенти с анамнеза за очно заболяване следва да се лекуват с топирамат.

Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремичната метаболитна ацидоза без загуба на аниони (т.е. намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните референтни стойности при отсъствие на респираторна алкалоза) се свързва с лечението на топирамат. Пониженото ниво на серумните бикарбонати се дължи на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип понижаване на нивото на бикарбонатите се наблюдава в началото на лечението, въпреки че може да се появи по всяко време на лечението. Обикновено пониженията са леки до умерени (средно намаление от 4 mmol/L при дневни дози от 100 mg или повече при възрастни и

приблизително 6 mg/kg дневно при деца). В редки случаи при пациенти се наблюдават намалени стойности под 10 mmol/L. Някои състояния или терапии, предразполагащи към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки респираторни нарушения, епилептичен статус, диария, операция, кетогенна диета или някои лекарствени продукти), може да имат адитивен ефект към понижавания бикарбонатите ефект на топирамат.

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

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху последствията за костите не е систематично проучен при деца или възрастни.

В зависимост от съпътстващите състояния се препоръчва подходящо изследване, включващо нивото на серумните бикарбонати, при терапия с топирамат. Ако се развие метаболитна ацидоза и тя персистира, трябва да се прецени необходимостта от намаляване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (чрез постепенно намаляване на дозата).

Топирамат трябва да се използва с внимание при пациенти със състояния или лечения, които са рисков фактор за възникването на метаболитна ацидоза.

Хранителни добавки

Някои пациенти може да започнат да губят тегло по време на лечението с топирамат. Препоръчва се пациентите лекувани с топирамат да се проследяват за загуба на тегло. Ако пациентите губят тегло, докато приемат топирамат, следва да се прецени необходимостта от включване на хранителни добавки или повишен прием на храна.

Лактозна непоносимост

Тобанекс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие Влияние на Тобанекс върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на Тобанекс в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенобарбитал, примидон) не оказва влияние върху техните плазмени концентрации в стационарно състояние. Изключение правят само отделни пациенти, при които добавянето на Тобанекс към фенитоин може да предизвика покачване на плазмената концентрация на фенитоин. Това най-вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C19). Поради това появата на клинични белези или симптоми на токсичност при пациенти, лекувани с фенитоин, трябва да бъде сигнал за мониториране на нивата на фенитоин.

Проучване на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показва, че добавянето на топирамат към ламотрижин не оказва ефект върху равновесната плазмена концентрация в стационарно състояние на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg дневно. Освен това не се наблюдават и промени в равновесна плазмената концентрация в стационарно състояние на топирамат както по време и след прекратяване на лечението с ламотрижин (средна доза от 327 mg дневно).

Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да окаже влияние на други вещества, които се метаболизират чрез този ензим (напр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуанил, омепразол).

Влияние на други антиепилептични лекарствени продукти върху Тобанекс

| АЕЛ, приложеноедновременно с Тобанекс | Концентрация на АЕС | Концентрация на Тобанекс |
|---|---------------------|--------------------------|
| Фенитоин | ** ↔ | ↓ |
| Карбамазепин | ↔ | ↓ |
| Валпроева киселина | ↔ | ↔ |
| Ламотрижин | ↔ | ↔ |
| Фенобарбитал | ↔ | НП |
| Примидон | ↔ | НП |

↔ = без ефект върху плазмените концентрации ($\leq 15\%$ промяна)

** = Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти

↓ = Плазмената концентрация се понижава

НП = Не е проучван

АЕЛ = антиепилептично лекарство

Други лекарствени взаимодействия

Дигоксин

При проучване с еднократна доза, площта под кривата (AUC) на серумния дигоксин намалява с 12% при едновременно лечение с Тобанекс. Клиничното значение на това наблюдение не е установено. Когато към терапия с дигоксин се добави или прекрати лечение с Тобанекс, трябва да се обърне специално внимание на рутинното мониториране на серумните нива на дигоксин.

Депресанти на ЦНС

Едновременното приложение на Тобанекс и алкохол или други депресанти на ЦНС не е оценявано в клинични изпитвания. Препоръчва се Тобанекс да не се приема едновременно с алкохол или други депресанти на ЦНС.

*Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)*

Риск от намаляване плазмената концентрация, водеща до загуба на ефикасността, се наблюдава при едновременна употреба на топирамат и жълт кантарион. Няма клинични изпитвания оценяващи тези потенциални взаимодействия.

Перорални контрацептиви

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложена комбинация от контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (NET) и 35 μ g етинилестрадиол (ЕЕ), Тобанекс, приеман в отсъствие на други медикаменти в дози от 50 до 200 mg дневно, не се свързва със статистически значими промени в средната експозиция (AUC) на който и да е компонент на пероралните контрацептиви. В друго проучване експозицията на ЕЕ е статистически значимо понижена при дози от 200, 400 и 800 mg дневно (съответно 18%, 21% и 30%), когато е приеман като допълваща терапия при пациенти с епилепсия на лечение с валпроева киселина. И в двете изпитвания Тобанекс (50-200 mg дневно при здрави доброволци и 200-800 mg дневно при пациенти с епилепсия) не повлиява значително експозицията на NET. Въпреки наличието на дозозависимо понижение на експозицията на ЕЕ при дози между 200-

800 mg дневно (при пациенти с епилепсия), няма значима дозозависима промяна в експозицията на ЕЕ при дневни дози от 50-200 mg (при здрави доброволци). Клиничното значение на наблюдаваните промени не е известна. Може да се допусне възможността за намалена контрацептивна ефективност и повишено пробивно кървене при пациентки, приемащи комбинация от орален контрацептивен продукт и Тобанекс. Пациентките, които приемат естроген-съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат помолени да съобщават всички промени в начина им на менструално кървене. Ефикасността на контрацептивите може да намалее, дори и при отсъствие на пробивно кръвотечение.

Литий

При здрави доброволци се наблюдава понижаване (18% за AUC) в системната експозиция на литий по време на едновременното му приложение с топирамат в доза от 200 mg дневно. При пациенти с биполарно разстройство фармакокинетиката на литий не се повлиява по време на лечение с топирамат в дози от 200 mg дневно, но се наблюдава повишаване на системната експозиция (26% за AUC) при дози топирамат до 600 mg дневно. Нивото на литий трябва да се следи при едновременно приложение с топирамат.

Рисперидон

Проучванията на взаимодействието лекарство-лекарство, проведени с еднократни дози при здрави доброволци и многократни дози при пациенти с биполарно разстройство, дават сходни резултати. Приложен едновременно с топирамат при увеличаващи се дози от 100, 250 и 400 mg дневно, се наблюдава понижаване в системната експозиция на рисперидон (приложен в дози в диапазона от 1 до 6 mg дневно) (16% и 33% за стационарна AUC съответно при дневни дози от 250 и 400 mg). Разликите в AUC на общата активна фракция между лечение само с рисперидон и в комбинация с топирамат не са статистически значими. Наблюдават се минимални промени във фармакокинетиката на цялата активна фракция (рисперидон и 9-хидроксирисперидон), а при 9-хидроксирисперидон не се наблюдават никакви промени. Няма значими промени в системната експозиция на цялата активна фракция на рисперидон, както и на топирамат. При добавяне на топирамат (250-400 mg/дневно) към лечението с рисперидон (1-6 mg/дневно), нежелани събития се съобщават по-често отколкото преди добавянето му (90% и съответно 54%). Най-често съобщаваните нежелани събития реакции при добавяне на топирамат към лечението с рисперидон са: сънливост (27% и 12%), парестезия (22% и 0%) и гадене (18% и съответно 9%).

Хидрохлортиазид (HCTZ)

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на HCTZ (25 mg на всеки 24 часа) и на топирамат (96 mg на всеки 12 часа), приложени самостоятелно и едновременно. Резултатите от проучването сочат, че C_{max} на топирамат се увеличава с 27%, а AUC с 29%, когато към него се добави HCTZ. Клиничното значение на тези промени не е установено. Добавянето на HCTZ към терапия с топирамат може да наложи коригиране на дозата на топирамат. Фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на HCTZ не се повлиява значително от едновременното му приложение с топирамат. Резултатите от клиничните лабораторни изследвания сочат понижаване в нивото на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, което е по-високо при едновременното им приложение.

Метформин

При проучване на взаимодействието лекарство-лекарство, проведено при здрави доброволци, е оценена стационарната фармакокинетика на метформин и топирамат в плазмата при самостоятелно приложение на метформин и при едновременното му приложение с топирамат.

Резултатите от проучването сочат, че средната C_{max} на метформин и средната AUC_{0-12h} се увеличават съответно с 18% и 25%, докато средното CL/F намалява с 20%, когато метформин се прилага заедно с топирамат. Топирамат не повлиява t_{max} на метформин. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е установено. Пералният плазмен клирънс на топирамат намалява при едновременно приложение с метформин. Степента на промяна в клирънса не е известна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е установено.

Когато Тобанекс се добави или приложението му се прекрати при пациенти на терапия с метформин, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

Пиоглитазон

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат и пиоглитазон, приложени самостоятелно и едновременно. Наблюдава се 15% намаление на $AUC_{t,ss}$ на пиоглитазон без промяна на $C_{max,ss}$. Това откритие няма статистическо значение. Освен това се наблюдават 13% и 16% намаление съответно на $C_{max,ss}$ и $AUC_{t,ss}$ на активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление на $C_{max,ss}$ и $AUC_{t,ss}$ на активния кетометаболит. Клиничното значение на тези открития не е установено. Когато Тобанекс се добави към терапия с пиоглитазон или пиоглитазон се добави към терапия с Тобанекс, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

Глибурид

При проучване на взаимодействието лекарство-лекарство, проведено при пациенти с диабет тип 2, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на глибурид (5 mg дневно), приложен самостоятелно и едновременно с топирамат (150 mg дневно). Наблюдава се 25% намаление на AUC_{24} на глибурид по време на приложението на топирамат. Системната експозиция на активните метаболити – 4-*транс*-хидрокси-глибурид (M1) и 3-*цис*-хидроксиглибурид (M2) също намалява с 13% и 15% съответно. Фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат не се повлиява от едновременното му приложение с глибурид.

Когато топирамат се добави към терапия с глибурид или глибурид се добави към терапия с топирамат, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

Други форми на взаимодействие

Препарати, предразполагащи към нефролитиаза

Тобанекс, прилаган едновременно с други препарати, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. При лечение с Тобанекс подобни препарати трябва да се избягват, тъй като може да създадат физиологична среда, повишаваща риска от образуване на бъбречни камъни.

Валпроева киселина

Едновременното приложение на топирамат и валпроева киселина се свързва с хиперамонемия с или без енцефалопатия при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложено самостоятелно. В много от случаите симптомите и белезите отшумяват след спирането на един от лекарствените продукти. Тази нежелана реакция не се дължи на

фармакокинетично взаимодействие. Не е установена връзка между хиперамонемията и монотерапията с топирамат или едновременното лечение с други антиепилептици.

Допълнителни фармакокинетични проучвания на лекарствени взаимодействия

| Съпътстващо лечение | Концентрация на съпътстващото лечение ^a | Концентрация на Topiramate ^a |
|---|--|---|
| Амитриптилин | ↔ 20% увеличение на C _{max} and AUC на nortriptyline метаболит | НП |
| Дихидроерготамин (перорален и подкожен) | ↔ | ↔ |
| Халоперидол | ↔ 31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит | НП |
| Пропанолол | ↔ 17% увеличение на C _{max} на 4-ОН propranolol (TPM 50 mg q12h) | 16% увеличение на C _{max} , 17% увеличение на AUC (80 mg propranolol q12h) |
| Суматриптан (перорален (приложен перорално или подкожно)) | ↔ | НП |
| Пизотифен | ↔ | ↔ |
| Дилтиазем | 25% намаление на AUC на дилтиазем и 18% намаление на ДЕА, ↔ за ДЕМ* | ↔ |
| Венлафаксин | ↔ | ↔ |
| Флунаризин | 16% увеличение на AUC (TPM 50 mg на всеки 12 часа) | ↔ |

^a % стойности са промените в средните C_{max} и AUC при лечението в сравнение с монотерапия
↔ = липса на ефект върху C_{max} и AUC (≤ 15% промяна) на основното съединение

НП = не е проучено

*ДЕА = дес ацетил дилтиазем, ДЕМ = N-деметил дилтиазем

^b AUC на флунаризин се увеличава с 14% при пациенти, приемащи флунаризин самостоятелно. Увеличената експозиция може да се обясни с натрупване до достигането на стационарно състояние.

4.6 Бременност и кърмене

Тобанекс е тератогенен при мишки, плъхове и зайци. При плъхове топирамат преминава през плацентната бариера.

Няма адекватни и добре контролирани проучвания с Тобанекс при бременни жени.

Данните за експозиция по време на бременност сочат, че може да има връзка между употребата на Тобанекс по време на бременност и вродените малформации (напр. черепно-лицеви деформации, като например цепка на устната и небцето, хипоспадия и аномалии в различни системи на организма). Такива случаи се съобщават при монотерапия с топирамат и при употребата на топирамат като част от политерапия. Тези данни трябва да се тълкуват внимателно, тъй като са необходими повече данни при определянето на повишен риск от малформации.

Освен това резултатите от тези и други проучвания сочат, че в сравнение с монотерапията съществува повишен риск от тератогенични ефекти, свързани с употребата на антиепилептични средства в комбинирана терапия.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в кърмата не е изследвана в клинични изпитвания. Ограничени данни при пациенти показват засилена екскреция на топирамат в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се прекрати/да не се започне терапия с топирамат, като се вземе предвид значението на лекарствения продукт за майката. (вж. точка 4.4).

Показание епилепсия

Топирамат трябва да се предписва по време на бременност след подробно информиране на жените за известните рискове от неконтролираната епилепсия върху бременността и за потенциалния риск от лекарствения продукт върху плода.

Показание профилактика на мигрена

Топирамат е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, ако не използват методи на ефективна контрацепция. (вж. точка 4.3 и 4.5 Взаимодействие с перорални контрацептиви)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, замаяване и други подобни симптоми. Може да причини също така нарушения на зрението и/или замъглено виждане. Тези нежелани реакции може да се окажат потенциално опасни при шофиране или работа с машини, особено докато не се определи индивидуалната реакция на всеки пациент към лекарствения продукт.

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на топирамат е определена от база данни на клинични изпитвания с 4111 пациенти (3182 на топирамат и 929 на плацебо), взели участие в 20 двойно слепи изпитвания и съответно 2847 пациенти, взели участие в 34 открити изпитвания на топирамат като допълнително лечение на първично генерализирани тонично-клонични гърчове, парциални пристъпи, припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, монотерапия за ново- или наскоро диагностицирани случаи на епилепсия и профилактика на мигрена. Голяма част от нежеланите лекарствени реакции са леки до умерени. Лекарствените реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и при постмаркетингов опит (както е указано с „*“), са изброени по честота на поява в клиничните изпитвания в Таблица 1. Критериите за честота са следните:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$

Редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$

С неизвестна честота от наличните данни не може да бъде направена оценка

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (с честота $> 5\%$ и повече в сравнение с наблюдаваните при плацебо по най-малко едно показание в двойно слепи контролирани проучвания на топирамат) са: анорексия, намален апетит, брадифрения, депресия, нарушена способност за изразяване, безсъние, нарушена координация, затруднена концентрация, замаяване, дизартрия, дизгеузия, хипоестезия, летаргия, нарушения на паметта, нистагъм, парестезия, сомнолентност, тремор, диплопия, замъглено виждане, диария, гадене, умора, раздразнителност и намалено тегло.

Педиатрична популация

По-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (≥ 2 пъти) при деца отколкото при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания са: намален апетит, увеличен апетит, хиперхлоремична ацидоза, хипокалемия, абнормно поведение, агресия, апатия, начално безсъние, суицидно поведение, затруднена концентрация, летаргия, нарушен циркаден ритъм, некачествен сън, засилена лакримация, синусова брадикардия, необичайни усещания и нарушения в походката.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при употреба на топирамат

| Системо- органи класове | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|----------------------------|-------------------|---------------------|--|---|----------------------------|
| Изследвания | Намалено тегло | Увеличено тегло* | Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походка, намален брой на белите кръвни клетки | Намалено ниво на бикарбонат в кръвта | |

| | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|--|---|------------------------------------|
| Сърдечни нарушения | | | Брадикардия, синусова брадикардия, сърцебиене | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Анемия | Левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, еозинофилия | Неутропения * | |
| Нарушения на нервната система | Парестезия, сомнолентност, замаяност | Нарушено внимание, затруднена памет, когнитивни нарушения, амнезия, психични увреждания, нарушени психомоторни умения, конвулсии, нарушена координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дизгеузия, нарушено равновесие, дизартрия, интенционен тремор, седиране | Понижено ниво на съзнание, гранд мал конвулсии, увреждане на зрителното поле, комплексни парциални пристъпи, психомоторна хиперактивност, синкоп, саливация, хиперсомния, нарушен говор, репетитивна реч, хипокинезия, дизкинезия, постурална замаяност, некачествен сън, чувство на парене, паросмия, цереберален синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, тромавост, агеузия, дизграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп, дистония | Апраксия, нарушен циркаден ритъм, нарушения на съня, хиперестезия, хипосмия, аносмия, есенциален тремор, акинезия, невъзможност за реагиране на стимули | |
| Нарушения на очите | | Замъглено виждане, диплопия, нарушено | Намалена зрителна острота, миопия*, | Слепота на едното око, преходна слепота, | Закритоъгълна глаукома*, макулопат |

| | | | | | |
|--|----------------|---|---|--|------------------------------------|
| | | зрение | абнормно усещане в окото*, сухота в окото, фотофобия, блефароспазм, засилена лакримация, фотопсия, мидриаза, пресбиопия | глаукома, нарушено фокусиране, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на клепача*, кокоша слепота, амблиопия | ия*, затруднено движение на очите* |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | Световъртеж, тинитус, болки в ушите | Глухота, едностранна глухота, невросензорна глухота, дискомфорт в ушите, нарушен слух | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Диспнея, епистаксис, назална конгестия, ринорея | Диспнея при физически усилия, параназална синусова свръхсекреция, дисфония | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене диария, | Повръщане, запек, болки в горната част на корема, диспепсия, болки в корема, сухота в устата, стомашен дискомфорт, орална парестезия, гастрит, коремен дискомфорт | Панкреатит, флатуленция, гастроэзофагеален рефлукс, болки в долната част на корема, орална хипоестезия, гингивално кървене, подуване на корема, епигастрален дискомфорт, чувствителност в корема, повишено слюноотделяне, болки в устата, мирис на дъха, глосодиния | | |
| Нарушения на бъбреците и | | Нефролитиаза, полакиурия, | Камъни в пикочните | Камъни в пикочните | |

| | | | | | |
|---|---------------|--|---|---|---------------------------------|
| пикочните пътища | | дизурия | пътища, уринарна инконтиненция, хематурия, инконтиненция, спешна микстуриция, бъбречни колики, болки в бъбреците | пътища, ренална тубулна ацидоза* | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Алоpecia, обрив прурит, | Анхидроза, фациална хипоестезия, уртикария, еритема, генерализиран пруритус, макуларен обрив, промяна на цвета на кожата, алергичен дерматит, отичане на лицето | Синдром на Stevens-Johnson*, еритема мултиформе*, абнормен мирис на кожата, периорбитален оток*, локализирана уртикария | Токсична епидермална некролиза* |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | Артралгия, мускулни спазми, миалгия, мускулни конвулсии, отслабване на мускулите, мускулноскелетна болка в областта на гръдния кош | Отичане на ставите *, мускулноскелетна скованост, болки в слабините, умора на мускулите | Дискомфорт на крайниците* | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Анорексия, намален апетит | Метаболитна ацидоза, хипокалемия, повишен апетит, полидипсия | Хиперхлоремична ацидоза | |
| Инфекции и инфестации | Назофарингит* | | | | |
| Съдови нарушения | | | Хипотония, ортостатична хипотония, енхизома (зачервяване), горещи вълни | Феномен на Raynaud | |
| Общи нарушения и | Умора | Пирексия, астения, | Хипертермия, жажда, | Отичане на лицето | |

| | | | | | |
|--|----------|--|--|--|---|
| ефекти на мястото на приложение | | раздразнителност, нарушена походка, абнормни усещания, неразположение | грипоподобна болест*, забавени движения, студени крайници, чувство на опиянение, чувство на нервност | калциноза, | |
| Социални предпоставки | | | Неспособност за учене | | |
| Нарушения на имунната система | | Свръхчувствителност | | | Алергичен оток*, оток на конюнктивата * |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция | | |
| Психични нарушения | Депресия | Брадифрения, безсъние, нарушение на способността за изразяване, безпокойство, състояние на обърканост, дезориентация, агресия, промени в настроението, възбуда, колебания в настроението, потиснато настроение, гняв, абнормно поведение | Суицидна идеация, опити за самоубийство, халюцинации, психотично разстройство, слухови халюцинации, визуални халюцинации, апатия, липса на спонтанна реч, нарушен сън, емоционална лабилност, намалено либидо, безпокойство, плач, дисфемия, еуфорично настроение, параноя, персеверация, пристъп на паника, съзливост, нарушена способност за четене, начално | Мания, аноргазмия, паническо разстройство, нарушена сексуална възбудимост, чувство на отчаяние*, абнормен оргазъм, хипомания, намалена способност за изпитване на оргазъм, | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | безсъние, изравнен афект, абнормно мислене, загуба на либидо, вялост, „средно“ безсъние, разсеяност, събуждане рано сутрин, паническа реакция, повишено настроение | | |
|--|--|--|--|--|--|

* посочено като НЛР при постмаркетингово спонтанно съобщаване. Честотата му е изчислена на базата на данни от клинични изпитвания.

4.9 Предозиране

Белези и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране с топирамат. Белезите и симптомите включват конвулсии, сънливост, нарушения на речта, замъглено виждане, диплопия, нарушена мисловна дейност, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотония, болки в корема, възбуда, замаяност и депресия. В повечето случаи клиничните последици не са тежки, но се съобщава за смъртен изход след предозиране с няколко медикамента, включително и топирамат.

Предозирането на топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (вж. точка 4.4).

Лечение

При остро предозиране на топирамат, ако лекарството е погълнато наскоро, стомахът трябва да се изпразни незабавно чрез промивка или предизвикване на повръщане. Проучванията *in vitro* показват, че активният въглен абсорбира топирамат. Трябва да се проведе необходимото поддържащо лечение и пациентът трябва да е добре хидратиран. Хемодиализата представлява ефективен начин за отстраняване на топирамат от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антиепилептици, антимигренозни средства, АТС код: N03AX11

Топирамат се класифицира като сулфамат-субституиран монозахарид. Точният механизъм, чрез който топирамат упражнява своя ефект за предотвратяване на пристъпи и профилактика на мигрена не е известен. Електрофизиологичните и биохимичните проучвания върху култивирани неврони показват, че антиепилептичната ефективност на топирамат вероятно се определя от три свойства.

Акционните потенциали, предизвикани многократно при продължителна 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 гама-аминобутиратата (GABA) активира GABAА 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, и също така топирамат не удължава времето на отваряне на канала, което разграничава топирамат от барбитуратите, модулиращи GABAА рецепторите.

Тъй като антиепилептичният профил на топирамат подчертано се различава от този на бензодиазепините, той може да модулира бензодиазепин-нечувствителни подтипове на GABAА рецептора. Топирамат антагонизира способността на каинат/AMPA (α -амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4 пропионова киселина), подтип на възбудимите 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 μ M до 200 μ M, с минимална активност, наблюдавана от 1 μ M до 10 μ M.

Освен това топирамат подтиска 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 проучвания върху животни топирамат показва антиконвулсивна активност при изследванията с максимален електрошоков гърч при плъхове и мишки и е ефективен при модела на епилепсия при гризачи, който включва тонични и абсанс-подобни пристъпи при плъхове със спонтанно предизвикана епилепсия (SER) и тонични и клонични гърчове, индуцирани при плъхове чрез възбуждане на амигдала или глобална исхемия. Топирамат е слабо ефективен единствено при блокирането на клоничните гърчове, индуцирани от GABAА рецепторния антагонист пентилентетразол.

Проучванията върху мишки, приемащи едновременно топирамат и карбамазепин или фенобарбитал, показват синергична антиконвулсивна дейност, докато комбинацията му с фенитоин показва допълнителна антиконвулсивна дейност. При добре контролирани допълнителни проучвания не е наблюдавана взаимовръзка между най-ниската плазмена концентрация на топирамат и неговата клинична ефикасност. Няма данни за поносимост при хора.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Топирамат не е силен индуктор на лекарствено метаболизиращите ензими, може да се приема без оглед на храненето и не е необходимо рутинно проследяване на плазмените концентрации на топирамат. В клиничните изследвания не се наблюдава последователна връзка между плазмените концентрации и ефикасността или нежеланите събития.

Абсорбция

Топирамат се абсорбира бързо и лесно. След перорално приложение на 100 mg топирамат при здрави пациенти средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) от 1.5 $\mu\text{g/mL}$ се достига в рамките на 2 до 3 часа (T_{max}).

Проучвания на радиоактивността в урина показват, че средната степен на абсорбция при перорална доза 100 mg 14C-топирамат е не по-малко от 81%. Не се наблюдава клинично значим ефект на храната върху бионаличността на топирамат.

Разпределение

Обикновено 13-17% от топирамат се свързва с плазмените протеини. Наблюдава се нисък капацитет на свързване на топирамат в/върху еритроцитите, който се насища при плазмени концентрации над 4 $\mu\text{g/ml}$. Обемът на разпределение варира обратнопропорционално на дозата. Средният привиден обем на разпределение е 0,8 до 0,55 l/kg за единична доза в диапазона от 100 до 1200 mg. Наблюдава се зависимост между обема на разпределение и пола. Стойностите при жените са около 50% от тези при мъжете и това се свързва с по-високия процент на мастите в организма на жените и няма клинични последици.

Метаболизъм

Топирамат не се метаболизира в голяма степен (~20%) при здрави доброволци. Метаболизира се до 50% при пациенти, провеждащи съпътстваща антиепилептична терапия с известни индуктори на лекарственометаболизиращи ензими. Шест метаболита, образувани чрез хидроксилация, хидролиза и глюкуронизация, са изолирани, охарактеризирани и идентифицирани от плазмата, урината и фекалиите при хора. Всеки метаболит представлява по-малко от 3% от общата радиоактивност, екскретирана след употребата на 14C-топирамат. Изследвани са два метаболита, които запазват почти напълно структурата на топирамат, и е установено, че имат слаба или нямат никаква антиконвулсивна активност.

Елиминиране

При хора основният път на елиминиране на непроменен топирамат и неговите метаболити е през бъбреците (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от дозата на 14C-топирамат се екскретира непроменена в урината в рамките на 4 дни. След дозиране два пъти на ден с 50 mg и 100 mg топирамат средният бъбречен клирънс е приблизително 18 ml/min и 17 ml/min съответно. Има данни за бъбречна тубулна реабсорбция на топирамат. Това е подкрепено с резултати от изследвания върху плъхове, при които топирамат е приложен едновременно с пробенецид и се наблюдава значително повишаване на бъбречния клирънс на топирамат. Общо плазменият клирънс е от 20 до 30 ml/min при хора след перорално приложение.

Топирамат е с ниска променливост по отношение на плазмените концентрации при различните пациенти, поради което има предвидима фармакокинетика. Фармакокинетиката на топирамат има линеен характер, като плазменият клирънс остава постоянен, и повърхността под кривата на плазмената концентрация нараства пропорционално с увеличение на дозата в диапазона от 100 до 400 mg еднократна перорална доза при здрави доброволци. При пациенти с нормална бъбречна функция може да изминат от 4 до 8 дни до постигане на стационарни плазмени концентрации. Средната C_{max} след многократно приемане на перорална доза от 100 mg два пъти дневно при здрави доброволци е 6.76 $\mu\text{g/ml}$. След прилагане на многократни дози от 50 mg и 100 mg топирамат два пъти дневно средният плазмен на полуживот е приблизително 21 часа.

Едновременният многократен прием на топирамат от 100 до 400 mg два пъти дневно и фенитоин или карбамазепин показва повишения в плазмената концентрация на топирамат, пропорционални на дозата.

Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат намаляват при пациенти с увредена бъбречна

функция ($CLCR \leq 60$ ml/min), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в крайния стадий на бъбречното заболяване. В резултат на това се очакват по-високи стационарни плазмени концентрации на топирамат за дадена доза при пациенти с нарушена бъбречна функция в сравнение с такива с нормална бъбречна функция. Топирамат ефективно се отстранява от плазмата с хемодиализа.

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

Плазменият клирънс на топирамат остава непроменен при пациенти в напреднала възраст при липсата на съпътстващо бъбречно заболяване.

Деца (фармакокинетика, до 12-годишна възраст)

Фармакокинетиката на топирамат при деца, подобно на тази при възрастни на допълнителна терапия, е линейна, с клирънс, независещ от дозата и стационарни плазмени концентрации, повишаващи се пропорционално на концентрацията. Децата обаче имат по-висок клирънс и по-къс елиминационен полуживот. Следователно плазмените концентрации на топирамат за една и съща доза mg/kg може да са по-ниски при деца в сравнение с тези при възрастни. Както и при възрастните, чернодробните ензими, индуциращи антиепилептичните лекарства, намаляват стационарните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични изпитвания върху фертилитета, където майчината и бащината токсичност е не по-висока от 8 mg/kg дневно, не се наблюдават ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози от до 100 mg/kg дневно.

Предклиничните проучвания на топирамат не показват никакви тератогенни ефекти върху изследваните животински видове (мишки, плъхове, зайци). При мишки теглото на плода намалява, а вкостяването се забавя при доза от 500 mg/kg дневно, което е свързано с токсичността върху майката. Общият брой на феталните малформации при мишки се увеличава във всички лечебни групи (20, 100 и 500 mg/kg дневно).

Дозозависима майчина и ембриофетална токсичност (намалено тегло на плода и/ли забавено вкостяване) с минимални стойности до 20 mg/kg дневно се наблюдава при плъхове с тератогенни ефекти (дефекти в крайниците и пръстите) при 400 mg/kg дневно и повече. Наблюдаваната дозозависима майчина токсичност при зайци е минимум 10 mg/kg дневно с ембриофетална токсичност (увеличена смъртност) при дози до 35 mg/kg дневно и тератогенни ефекти (малформации на ребрата и гръбначния стълб) при 120 mg/kg дневно.

Тетратогенните ефекти при плъхове и зайци, са сходни с 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 кърмене на малки плъхове от женски, третирани с дози от 20 или 100 mg/kg дневно по време на бременността и периода на кърмене. При плъхове топирамат преминава през плацентната бариера.

Дневният перорален прием на топирамат при млади плъхове в дози от до 300 mg/kg дневно през периода на подрастване, съответстващ на ранно детство, детство и юношество, води до токсичност, подобна на тази при възрастните индивиди (намалена консумация на храна със забавено покачване на теглото, централобуларна хепатоцелуларна хипертрофия). Не са наблюдавани ефекти върху растежа на дългата кост (голям пищял) или костната (бедрена кост) минерална плътност, развитието до отбиване и репродуктивното развитие, неврологичното развитие (включително и изследвания върху паметта и способността за учене), репродуктивната способност и фертилитета или параметрите при хистеротомия.

1. 10. 2017

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза

Манитол

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Нишесте, прежелатинизирано

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Карнаубски восък

Ацетон

Филмово покритие

Опадрай II Бял OY-LS-28908 (хипромелоза 15cP(E464), хипромелоза 3cP(E464), хипромелоза 50cP(E464), лактоза монохидрат, титаниев диоксид (E171), макрогол/ПЕГ 4000)

Опадрай Жълт 02H2229 (хипромелоза 5cP(E464), титаниев диоксид (E171), талк, пропилен гликол, хинолин жълто, лактоза монохидрат, (E171), макрогол/ПЕГ 4000)

Опадрай Оранжев 02H23314 (хипромелоза 5cP(E464), титаниев диоксид (E171), пропилен гликол, сънсет жълто (E110))

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

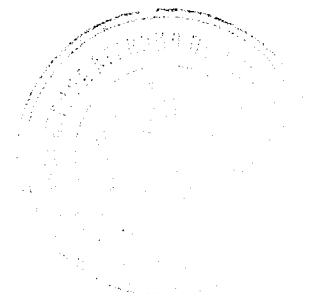
Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

Всяка опаковка съдържа 3 блистера с 10 филмирани таблетки. Трите блистера са поставени в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, бул. Г.М. Димитров № 1, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2010 г.

