

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТОПИРАМАТ АКОРД 25 mg филмирани таблетки
TOPIRAMATE ACCORD 25 mg film-coated tablets

ТОПИРАМАТ АКОРД 50 mg филмирани таблетки
TOPIRAMATE ACCORD 50 mg film-coated tablets

ТОПИРАМАТ АКОРД 100 mg филмирани таблетки
TOPIRAMATE ACCORD 100 mg film-coated tablets

ТОПИРАМАТ АКОРД 200 mg филмирани таблетки
TOPIRAMATE ACCORD 200 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
КАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТИТЕ (ИЗДАВАНЕ)

20110522/83/89/85

B6/M/M/M/56899-16

07. 12. 2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg топирамат (*topiramate*).

Помощни вещества с известно действие:

- 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 28,405 mg лактоза.
- 50 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 56,810 mg лактоза.
- 100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 113,62 mg лактоза.
- 200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 227,24 mg лактоза.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

25 mg:

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение TP от едната страна и 25 от другата.

50 mg:

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение TP от едната страна и 50 от другата.

100 mg:

Тъмножълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение TP от едната страна и 100 от другата.

200 mg:

Червени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение TP от едната страна и 200 от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



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

Допълнителна терапия при деца на възраст 2 и повече години, юноши и възрастни, с пристъпи с парциално начало със или без вторична генерализация или с 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 терапевтични алтернативи. Топирамат не е предназначен за лечение на остри мигренозни пристъпи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчва се терапията да бъде започната с ниска доза и след това чрез титриране да се достигне до ефективна доза. Дозата и степента на титриране трябва да се определят в зависимост от клиничния отговор.

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

При пациенти със или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични лекарства (АЕЛ), 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 постепенно е намалявана постепенно в продължение на 2-8-седмичен период.

Монотерапия на епилепсия

Общи принципи

При прекратяване на употребата на съпътстващите АЕЛ с цел прилагане на монотерапия с топирамат, трябва да се обърне внимание на последиците от това върху контрола над 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 на приема на еизим-индуциращите лекарствени продукти, нивата на топирамат се повишават. Може да се наложи намаляване на дозата на Топирамат Акорд (топирамат), ако за това има клинични показания.

Възрастни

Дозата и степента на титриране трябва да се ръководят от клиничния отговор. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер, в продължение на една седмица. След това



дозата се повишава на едноседмични или двуседмични интервали с по 25 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 начална таргетна доза за монотерапия с топирамат при възрастни е от 100 mg дневно до 200 mg дневно в 2 отделни приема. Максималната препоръчителна доза е 500 mg дневно в 2 отделни приема. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапия с топирамат в дози от 1000 mg дневно. Тези препоръки за дозиране са приложими при всички възрастни, включително и за пациентите в старческа възраст, при отсъствие на съпътстващо бъбречно заболяване.

Педиатрична популация (деца над 6-годишна възраст)

Дозата и степенята на титриране при деца трябва да се ръководят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6 години трябва да започне с доза от 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица. След това дозата 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 режима на титрирането, може да се пристъпи към по-малки увеличавания или по-дълги интервали между увеличените дози.

Препоръчителната начална таргетна доза за монотерапия с топирамат при деца над 6 години е 100 mg дневно, в зависимост от клиничния отговор (това е около 2,0 mg/kg дневно при деца от 6 до 16 години).

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

Възрастни

Терапията трябва 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 изследвано систематично. 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 проучвания 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).

Педиатрична популация (деца на 2 и повече години)

Препоръчителната обща дневна доза Топирамат Акорд (топирамат) като допълваща терапия е приблизително от 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/ден) вечер през първата седмица. След това дозата трябва да 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 до 30 mg/kg и като цяло поносимостта към тях е добра.



Мигрена

Възрастни

Общата дневна доза топирамат, препоръчвана за профилактика на мигренозно главоболие, е 100 mg/ден, приложена в два отделни приема. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер, в продължение на 1 седмица. След това дозата трябва да се повишава с по 25 mg/ден, прилагани на интервали от 1 седмица. Ако пациентът не понася режима на титриране, интервалите между увеличените дози може да се удължат.

Някои пациенти може да имат подобрене при обща дневна доза от 50 mg/ден. Други пациенти приемат обща дневна доза до 200 mg/ден. Тази дозировка може да е полезна при определени пациенти, но се препоръчва повишено внимание, поради повишена поява на нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Топирамат Акорд (топирамат) не се препоръчва за лечение и профилактика на мигрена при деца, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност.

Общи препоръки за дозиране на Топирамат Акорд при специални популации от пациенти

Бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), топирамат трябва да се прилага внимателно, тъй като плазменият и бъбречен клирънс на топирамат е намален. При пациенти с известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза. За поддържаща доза се препоръчва половината от обичайната начална доза (вж. точка 5.2).

Тъй като топирамат се отстранява от плазмата чрез хемодиализа, при пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност, трябва да се прилага допълнителна доза топирамат, равна на приблизително половината дневна доза в деня на хемодиализата. Допълнителната доза трябва да се прилага на два отделни приема в началото и след края на хемодиализата. Допълнителната доза може да бъде различна, в зависимост от характеристиките на оборудването за хемодиализа, което се използва (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, топирамат трябва да се прилага внимателно, поради понижения клирънс на топирамат.

Старческа възраст

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

Начин на приложение

Топирамат Акорд се предлага като филмирани таблетки за перорално приложение. Препоръчва се филмираните таблетки да не се разчупват. Топирамат Акорд може да се приема със или без храна.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Профилактика на мигрена по време на бременност и при жени с детероден потенциал, ако не се използва високоефективен метод за контрацепция.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

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

Както и при други АЕЛ, при употреба на топирамат някои пациенти могат да получават *припадъци* по-често или да получат нов вид *припадъци*. Тези феномени може да са последица от предозиране, понижаване на плазмените концентрации на съвместно прилагани АЕЛ, прогресиране на заболяването или на парадоксален ефект..

Адекватната хидратация по време на употребата 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 нежелани реакции, свързани с топлината (вж. точка 4.8).

Жени с детероден потенциал

Топирамат може да причини фетално увреждане и ограничаване на феталния растеж (малък размер за гестационната възраст и ниско тегло при раждане), когато се прилага при бременна жена. Данните от Северноамерикански регистър на бременностите при антиепилептични лекарства (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3-кратно по-висока честота на големи вродени малформации (4,3%) в сравнение с контролна група, която не приема АЕЛ (1,4%). Освен това, данни от други проучвания показват, че, в сравнение с монотерапия, съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ при комбинирана терапия.

Преди започване на лечение с топирамат при жена с детероден потенциал трябва да се извърши тест за бременност и да се препоръча употребата на високо ефективен контрацептивен метод (вж. точка 4.5). Пациентката трябва да бъде напълно информирана за рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Олигохидроза

Във връзка с употребата на топирамат се съобщава за случаи на олигохидроза (намалено изпотяване). Намаляване на изпотяването и хипертермия (повишаване на телесната температура) може да се появят особено при малки деца, изложени на висока външна температура.

Промени в настроението/депресия

По време на лечението с топирамат се наблюдават по-чести промени в настроението и депресия.



Самоубийство/суицидна идеация

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по различни показания, са съобщавани суицидна идеация и поведение. Метаанализ 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.

При двойно слепи клинични изпитвания случаите, свързани със самоубийство (суицидни идеации, опити за самоубийство и самоубийство) възникват с честота 0,5% от лекуваните с топирамат пациенти (46 от 8 652 лекувани пациенти), което е почти три пъти по-висока честота, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (0,2%; 8 от 4 045 лекувани пациенти).

По тази причина пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидна идеация и поведение, и трябва да се обмисли подходящо 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.

Сериозни кожни реакции

Съобщавани са сериозни кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)) при пациенти, приемащи топирамат (вж. точка 4.8). Препоръчва се пациентите да бъдат информирани за признаците на сериозни кожни реакции. Ако има съмнения за SJS или TEN, употребата на топирамат трябва да бъде прекратена.

Нефролитиаза

Някои пациенти, особено тези предразположени към нефролитиаза, могат да бъдат с 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 включват анамнестични данни за предходно формиране на бъбречни камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия (вж. по-долу „Метаболитна ацидоза“). Нито един от тези рискови 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 бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min), топирамат трябва да се прилага с внимание, тъй като плазменият и бъбречен клирънс на топирамат са намалени. За специфични препоръки относно дозировката при пациенти с намалена бъбречна функция, вижте точка 4.2.

Намалена чернодробната функция

При пациенти с чернодробно увреждане, топирамат трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като клирънсът на топирамат може да е намален.

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 очна болка. Данните от офталмологичните изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Възможно е наличието на мидрназа. Този синдром може да бъде свързан със супрацилиарна ефузия, водеща 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 е рядка при пациенти на възраст 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 последици, включително до перманентна загуба на зрението.

Трябва да се прецени дали пациентите с анамнеза за очно заболяване трябва да бъдат лекувани с топирамат.

Дефекти в зрителното поле

Дефекти в зрителното поле са съобщавани при пациенти, приемащи топирамат, независимо от повишеното вътреочно налягане. В клиничните проучвания, повечето от тези събития са обратими след прекратяване на лечението с топирамат. Ако се появят дефекти в зрителното поле по всяко време на лечението с топирамат, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.

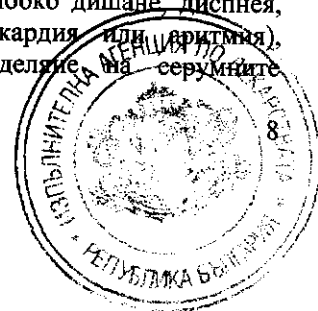
Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремична 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 с 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 на всеки етап. Обикновено тези понижения са леки до умерени (средно намаление от 4 mmol/l при дневни дози от 100 mg дневно или повече при възрастни и приблизително 6 mg/kg дневно при деца). В редки случаи се наблюдава понижаване на стойностите под 10 mmol/l. Някои състояния или терапии, предразполагащи към ацидоза (бъбречни заболявания, тежки дихателни нарушения, епилептичен статус, диария, хирургични интервенции, кетогенна диета или определени лекарства) може да имат адитивен ефект към понижавания бикарбонатите ефект на топирамат.

Хроничната нелекувана метаболитна ацидоза повишава риска от образуване на нефролитиаза и нефрокалциноза и може евентуално да доведе до остеопения (вж. по-горе „Нефролитиаза“).

Хроничната метаболитна ацидоза при педиатрични пациенти може да забави техния растеж. Ефектът на топирамат върху свързаните с костната система усложнения не е систематично проучен при деца или възрастни.

В зависимост от основното заболяване, по време на лечението с топирамат се препоръчват подходящи изследвания, включващи определяне на нивата на серумните бикарбонати. При наличие на признаци или симптоми (напр. Кусмаулово дълбоко дишане, диспнея, анорексия, гадене, повръщане, ексцесивна уморемост, тахикардия или аритмия), индикативни за метаболитна ацидоза, се препоръчва определяне на серумните



бикарбонати. 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 предпазливо при пациенти със заболявания или лечения, които са рисков фактор за възникването на метаболитна ацидоза.

Нарушена когнитивна функция

Когнитивното нарушение при епилепсия е многофакторно и може да се дължи на основната етиология, на епилепсията или на антиепилептичното лечение. В литературата се съобщава за нарушения на когнитивната функция при възрастни, които се лекуват с топирамат, налагащи намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Изследванията на когнитивните резултати при деца, лекувани с топирамат, са недостатъчни и в това отношение неговото действие трябва да се проучи допълнително.

Хиперамонемия и енцефалопатия

При лечението с топирамат се съобщава за хиперамонемия със или без енцефалопатия (вж. точка 4.8). Рискът от хиперамонемия с топирамат изглежда е свързан с дозата. Хиперамонемия е докладвана по-често, когато топирамат се използва едновременно с валпроева киселина (вж. точка 4.5).

При пациенти, при които се развива необяснима летаргия или промени в психичното състояние, свързани с монотерапия с топирамат или допълнителна терапия, се препоръчва да се обмисли хиперамонемична енцефалопатия и да се измери нивото на амоняк.

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, трябва да се прецени необходимостта от прием на хранителни добавки или повишен прием на храна.

Лактозна непоносимост

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

Бутилката съдържа десикант, който не трябва да се поглъща.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на топирамат върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на топирамат в схемата на лечение с други АЕЛ (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 топирамат към фенитоин може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на фенитоин. Това вероятно се дължи на потискане на специфичната ензимна полиморфна изоформа (CYP2C19). Поради това, при всеки пациент, подложен на лечение с фенитоин, при който се появят клинични признаци или симптоми на токсичност, трябва да се извърши проследяване на плазмените нива на фенитоин.

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

Топирамат инхибира ензима CYP2C19 и може да интерферира с други вещества, които се метаболизират чрез този ензим (напр. диазепам, имипрамин, моклобемид, прогунанил, омепразол).

Влияние на други антиепилептични лекарствени продукти върху топирамат

Фенитоин и карбамазепин понижават плазмената концентрация на топирамат. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин, при провеждане на лечение с топирамат, може да наложи коригиране на дозировката му. Това трябва да стане чрез титриране съобразно клиничния ефект. Добавянето или спирането на валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на топирамат, поради което не е необходимо да се прави промяна на дозировката на топирамат. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в следната таблица:

АЕЛ, приложено едновременно с топирамат	Концентрация на АЕЛ	Концентрация на топирамат
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин (CBZ)	↔	↓
Валпроева киселина	↔	↔
Ламотрижин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НП
Примидон	↔	НП

↔ = Без ефект върху плазмената концентрация (≤15% промяна)
 ** = Плазмената концентрация нараства при отделни пациенти
 ↓ = Плазмената концентрация се понижава
 НП = Не е проучен
 АЕЛ = антиепилептично лекарство

Други лекарствени взаимодействия

Дигоксин

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



Депресанти на централната нервна система

Едновременното приложение на топирамат и алкохол или други лекарствени продукти потискащи централната нервна система (ЦНС) не е оценявано в клинични изпитвания. Препоръчва се топирамат да не се приема едновременно с алкохол или други депресанти на ЦНС.

*Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)*

Риск от намаляване плазмената концентрация, водещо до загуба на ефикасността, се наблюдава при едновременна употреба на топирамат и жълт кантарион. Няма клинични изпитвания, оценяващи това потенциално взаимодействие.

Перорални контрацептиви

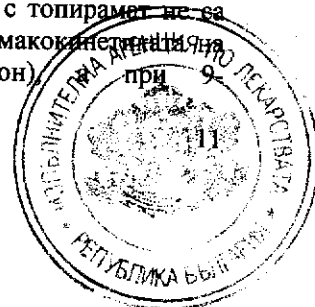
При проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, при съпътстващ прием на перорални комбинирани контрацептиви, съдържащи 1 mg норетиндрон (NET) и 35 микрограма етинолоестрадиол (EE), топирамат приет в отсъствие на друго лечение в дневни дози от 50-200 mg, не се свързва със статистически значими промени в средната експозиция (AUC) на който и да е компонент на пероралните контрацептиви. В друго проучване, експозицията на EE е статистически значимо понижена при дози от 200, 400 и 800 mg дневно (съответно 18%, 21% и 30%), когато е приет като допълваща терапия при пациенти с епилепсия на лечение с валпроева киселина. И в двете проучвания топирамат (50-200 mg/ден при здрави доброволци и 200-800 mg/ден при пациенти с епилепсия) не повлиява значимо експозицията на норетиндрон. Въпреки наличието на дозозависимо понижено експозицията на EE при дози между 200-800 mg/ден (при пациенти с епилепсия), няма значима дозозависима промяна в експозицията на EE при дози между 50 и 200 mg/ден (при здрави доброволци). Клиничната значимост на наблюдаваните промени е неизвестна. Може да се допусне възможност за намаляване на контрацептивната ефективност и засилване на пробивното кървене при пациентки, приемащи комбинация от перорален контрацептивен продукт и топирамат. Пациентките, приемащи естроген съдържащи контрацептиви, трябва да бъдат помолени да съобщават всички промени в тяхната менструация. Контрацептивната ефикасност може да бъде понижена дори и при отсъствие на пробивно кървотечение.

Литий

При здрави доброволци се наблюдава понижаване (18% за AUC) в системната експозиция на литий по време на едновременно 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. Серумните нива на литий трябва да се следят при едновременно приложение с топирамат.

Рисперидон

Проучванията на лекарствените взаимодействия, проведени с еднократни дози при здрави доброволци и многократни дози при пациенти с биполарно разстройство, са дали 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). Въпреки това 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 фармакокинетичната цялата активна фракция (рисперидон и 9-хидроксирисперидон).



хидроксириперидон 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 реакции при добавяне на топирамат към лечението с рисперидон са: сънливост (27% и 12%), парестезия (22% и 0%) и гадене (18% и съответно 9%)..

Хидрохлоротиазид (HCTZ)

При проучване на лекарствени взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката в стационарно състояние на HCTZ (25 mg на всеки 24 часа) и на топирамат (96 mg на всеки 12 часа), приемани самостоятелно или съпътстващо. Резултатите от изследването показват, че C_{max} на топирамат се повишава с 27%, а AUC с 29%, когато към него се добави HCTZ. Клиничното значение на тези промени не е установено. Добавянето на HCTZ към лечението с топирамат може да наложи коригиране на дозата на топирамат. Фармакокинетиката в стационарното състояние на HCTZ не се е повлияла значимо от съпътстващото приложение на топирамат. Резултатите от клиничните лабораторни изследвания сочат намаляване на нивото на серумния калий след прием на топирамат или HCTZ, което е по-изразено 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 метформин. Резултатите от това проучване сочат, че средната C_{max} и средната AUC_{0-12h} на метформин се повишават съответно с 18% и 25%, докато средните стойности на CL/F намаляват с 20% кога се прилага заедно с топирамат. Клиничната значимост на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е установена. Пероралният плазмен клирънс на топирамат намалява при едновременно приложение с метформин. Степента на промяна в клирънса е неизвестна. Клиничната значимост на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е установена.

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

Пиоглитазон

При проучване за лекарствените взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е оценена фармакокинетиката при плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат и пиоглитазон, приложени самостоятелно и в комбинация. Наблюдава се 15% намаляване на $AUC_{\tau,ss}$ на пиоглитазон без промяна в $C_{max,ss}$. Това наблюдение няма статистическа значимост. Освен това се наблюдава намаляване с 13% и 16%, съответно на $C_{max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ при активния хидроксиметаболит, както и 60% намаляване на $C_{max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ при активния кетометаболит. Клиничната значимост на тези открития не е известна. При прибавяне на топирамат към лечение с пиоглитазон или ако пиоглитазон се прибави към лечение с топирамат, трябва да се обърне особено внимание на рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.



Глибенкламид

При проучване на взаимодействието лекарство-лекарство, проведено при болни с диабет тип 2, е оценена фармакокинетиката в стационарно състояние на глибенкламид (5 mg дневно), приложен самостоятелно и едновременно с топирамат (150 mg дневно). Наблюдава се намаляване с 25% на AUC_{24} на глибенкламид при приложение с топирамат. Системната експозиция на активните метаболити, 4-транс-хидрокси-глибурид (M1) и 3-цис-хидроксиглибурид (M2), също намалява съответно с 13% и 15%. Фармакокинетиката в стационарно състояние на топирамат не се повлиява от едновременното приложение с глибенкламид. Когато топирамат се добави към терапия с глибенкламид или глибенкламид се добави към терапия с топирамат, трябва да се обърне специално внимание на рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

Други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, предразполагащи към нефролитиоза

Топирамат, използван едновременно с други лекарствени продукти, предразполагащи към нефролитиоза, може да повиши риска от нефролитиоза. По време на лечението с топирамат подобни лекарствени продукти трябва да се избягва, тъй като могат да създадат физиологична среда, която да повиши риска от образуване на камъни в бъбреците.

Валпроева киселина

Едновременното приложение на топирамат и валпроева киселина се свързва с хиперамониемия със или без енцефалопатия при пациенти, показали поносимост към всеки един от лекарствените продукти, приемани самостоятелно. В повечето случаи, признаците и симптомите отшумяват след спирането на един от лекарствените продукти (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Тази нежелана реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие.

Съобщава се за хипотермия, дефинирана като неумишлено понижаване на телесната температура до $<35^{\circ}\text{C}$, свързана с едновременното приложение на топирамат и валпроева киселина, която може да е във връзка с хиперамониемия или с липса на хиперамониемия. Тази нежелана реакция при пациенти, използващи едновременно топирамат и валпроева киселина, може да възникне след започване на лечение с топирамат или след повижаване на дневната доза топирамат.

Варфарин

Съобщава се за намалено протромбиново време/международно нормализирано съотношение (PT/INR) при пациенти, лекувани с топирамат в комбинация с варфарин. Следователно, INR трябва да се наблюдава внимателно при пациенти, едновременно лекувани с топирамат и варфарин.

Допълнителни проучвания на фармакокинетиката на лекарствени взаимодействия

Проведени са клинични изпитвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други лекарства. Промените в C_{max} или AUC в резултат на тези взаимодействия са обобщени по-долу. Втората колона (концентрация на съпътстващото лекарство) показва как се променя концентрацията на съпътстващото лекарство, посочено в първата колона, когато се добави топирамат. Третата колона (концентрация на топирамат) показва как се променя концентрацията на топирамат при съпътстващо лечение с лекарство от първата колона.



Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания на лекарствените взаимодействия

Съпътстващо лекарство	Концентрация на съпътстващо лекарство ^a	Концентрация на толирамат ^a
Амитриптилин	↔20% увеличение на C_{max} и AUC на нортриптилиновия метаболит	НП
Дихидроерготамин (Перорален и подкожен)	↔	↔
Халоперидол	↔31% увеличение на AUC на редуцирания метаболит	НП
Пропранолол	↔17% увеличение на C_{max} на 4-ОН пропранолол (ТРМ 50 mg на всеки 12 часа)	9% и 16% увеличение на C_{max} , 9% и 17% увеличение на AUC (съответно 40 и 80 mg пропранолол на всеки 12 часа)
Суматриптан (Перорален и подкожен)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% понижение на AUC на дилтиазем и 18% понижение на ДЕА, и ↔ за ДЕМ*	20% увеличение на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% увеличение на AUC (ТРМ 50 mg на всеки 12 часа) ^b	↔

^a % стойности са промените в средните на C_{max} или AUC при лечението спрямо монотерапия
 ↔= липса на ефект върху C_{max} и AUC (< 15% промяна) на сравнявания продукт
 НП = не е проучено
 * ДЕА = дезацетил дилтиазем, ДЕМ = N- деметил дилтиазем
^b = AUC на флунаризин се увеличава с 14% при пациенти, приемащи флунаризин самостоятелно. Повишаването на експозицията може да се обясни с акумулирането по време на достигане на стационарно състояние.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с епилепсия и АЕЛ като цяло

На жени с детороден потенциал е необходимо да се дават специализирани консултации. Когато жената планира да забременее, трябва да се преразгледа необходимостта от лечение с АЕЛ. При жените, лекувани за епилепсия, трябва да се избягва внезапното спиране на лечението с АЕЛ, тъй като това може да доведе до внезапен рецидив на припадците (пробивен припадък), което може да има сериозни последици за жената и плода.

Монотерапията трябва да се предпочита, когато е възможно, тъй като терапията с няколко АЕЛ може да бъде свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапията, в зависимост от свързаните с нея антиепилептици.



Риск, свързан с топирамат

Топирамат е тератогенен при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3). При плъхове топирамат преминава през плацентарната бариера.

При хора топирамат преминава през плацентата, като се съобщават подобни концентрации в пъпната връв и майчината кръв.

Клинични данни от регистри за бременност показват, че при кърмачета, изложени на монотерапия с топирамат, има:

- Повишен риск от вродени малформации (особено цепка на устната/небцето, хипоспадия и аномалии, засягащи различни системи на организма) след експозиция по време на първия триместър. Данните от Северноамерикански регистър на бременностите при антиепилептични лекарства (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3-кратно по-висока честота на големи вродени малформации (4,3%) в сравнение с контролната група, която не приема АЕЛ (1,4%). Освен това, данни от други проучвания показват, че в сравнение с монотерапия, съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ при комбинирана терапия. Съобщава се, че рискът е дозозависим; наблюдавани са ефекти при всички дози. При жени, лекувани с топирамат, които са родили дете с вродена малформация, изглежда има повишен риск от малформации при последващи бременности с експозиция на топирамат.
- По-висока честота на ниско тегло на новородени (<2500 грама) в сравнение с контролната група.
- Повишена честота на малки за гестационната си възраст деца (Small for gestational age (SGA), определено като тегло при раждане под 10-ия перцентил, коригирано за гестационната им възраст, стратифицирано по пол). Дългосрочните последствия от SGA не могат да се определят.

Показание епилепсия

При жени с детероден потенциал се препоръчва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности. Ако топирамат се прилага при жени с детероден потенциал, се препоръчва използването на високоефективна контрацепция (вж. точка 4.5), а също и да се гарантира, че жената е напълно информирана за известните рискове от неконтролирана епилепсия за бременността и потенциалните рискове от лечението с продукта за плода. Ако жената планира бременност, се препоръчва предварителна визита, за да преоцени лечението и да обмислят други терапевтични възможности. В случай на приложение през първия триместър, трябва да се извършва внимателен пренатален мониторинг.

Показание профилактика на мигрена

Топирамат е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, в случай че не използват високоефективен метод за контрацепция (вж. точка 4.3 и 4.5).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в кърмата при хора не е оценявана в контролирани проучвания. Ограничени наблюдения при пациентки дават основание да се предполага висока степен на екскреция на топирамат в човешката кърма. Ефектите, наблюдавани при естествено хранени новородени/кърмачета на лекувани майки, включват диария, сънливост, раздразнителност и недостатъчно наддаване на тегло. Поради това, трябва да се вземе решение дали да се



преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапия с топирамат, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с топирамат за жената (вж. точка 4.4).

Фертилитет

Проучванията при животни не показват увреждане на репродуктивната функция от топирамат (вж. точка 5.3). Ефектът на топирамат върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат има незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани реакции

Безопасността на топирамат е определена от база данни на клинично проучване, включващо 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 припадъци, припадъци, свързани със синдрома на Lennox-Gastaut, монотерапия за ново- или наскоро диагностицирани случаи на епилепсия или профилактика на мигрена. Голяма част от нежеланите реакции са леки до умерени по тежест. Нежеланите реакции, идентифицирани в клиничните изпитвания и при постмаркетинговия опит (означени 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	($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$);
Редки	($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$);
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

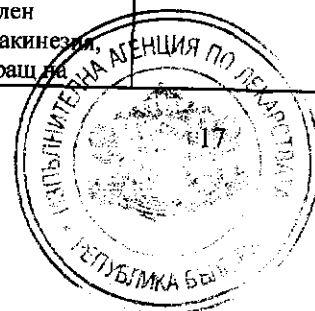
Най-честите нежелани лекарствени реакции (с честота $>5\%$ и повече, в сравнение с наблюдаваните при плацебо по най-малко едно показание в двойно слепи контролирани изпитвания на топирамат) са: анорексия, намален апетит, брадифрения, депресия, нарушена способност за езиково изразяване, безсъние, нарушена координация, затруднена концентрация, замаяност, дизартрия, дисгеузия, хипоестезия, летаргия, нарушение на паметта, нистагъм, парестезии, сомнолентност, тремор, диплопия, замъглено зрение, диария, гадене, умора, раздразнителност, и намаляване на теллото.

Таблица 1: Нежелани реакции при употреба на топирамат

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит*				
Нарушения на кръвта и		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения,	Неутропения*	



лимфната система			лимфаденопатия, еозинофилия		
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			Алергичен оток*
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, понижен апетит	Метаболитна ацидоза, хипокалемия, повишен апетит, полидипсия	Хиперхлоремична ацидоза, хиперамонемия*, хиперамонемична енцефалопатия*	
Психични нарушения	Депресия	Брадикардия, безсъние, нарушение на способността за езиково изразяване, тревожност, състояние на обърканост, дезориентация, агресия, промени в настроението, възбуда, колебания в настроението, депресивно настроение, гняв, абнормно поведение	Суицидна идеация, опит за самоубийство, халюцинации, психотично разстройство, слухови халюцинации, зрителни халюцинация, апатия, липса на спонтанна реч, нарушения на съня, промени в либидото, понижено либидо, безпокойство, плачливост, дисфемия, еуфорично настроение, параноя, персеверация, панически атаки, нарушение в способността за четене, първична инсомния, изравнен афект, абнормно мислене, загуба на либидо, вялост, междинна инсомния, разсеяност, ранно събуждане сутрин, паническа реакция, повишено настроение	Мания, паническо разстройство, чувство на отчаяние*, хипомания	
Нарушения на нервната система	Парестезия, сомнолентност, замаяност	Нарушения на вниманието, нарушения на паметта, амнезия, когнитивно нарушение, нарушен мисловен процес,	Понижено ниво на съзнание, гранд мал, дефекти в зрителното поле, комплексни парциални пристъпи, нарушения на говора, психомоторна	Апраксия, разстройство на циркадния ритъм на съня, хиперестезия, хипосмия, аносмия, есенциален тремор, акинезия, нереагираща	



		нарушение на психомоторните умения, конвулсия, абнормна координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дисгеузия, нарушения на равновесието, дизартрия, интенционен тремор, седация	хиперактивност, синкоп, сензорно нарушение, саливация, хиперсомния, афазия, репетитивна реч, хипокинезия, дискинезия, замайване при изправяне, лошо качество на съня, усещане за парене, загуба на сетивност, паросмия, церебеларен синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, непохватност, аура, агеузия, дисграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп, дистония, формикация	стимули	
Нарушения на окото		Замъглено зрение, диплопия, нарушено зрение	Намалена зрителна острота, скотома, миопия*, абнормно усещане в окото*, сухо око, фотофобия, блефароспазъм, засилена лакримация, фотопсия, мидриаза, пресбиопия	Едностранна слепота, преходна слепота, глаукома, нарушение на акомодацията, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на клепачите*, кокоша слепота, амблиопия	Закритоъгълна глаукома*, макулопатия*, нарушение в движението на очите*, оток на конюнктивата*, увеит*
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж, тинитус, болка в ушите	Глухота, едностранна глухота, невросензорна глухота, дискомфорт в ушите, нарушение на слуха		
Сърдечни нарушения			Брадикардия, синусова брадикардия, палпитации		
Съдови нарушения			Хипотония ортостатична хипотония, зачервяване, топли	Синдром на Рейно	



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, запушване на носа, ринорея, кашлица*	вълни Диспнея при усилие, параназална синусова хиперсекреция, дисфония		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, диария	Повръщане, запек, болки в горната част на корема, диспепсия, коремна болка, сухота в устата, стомашен дискомфорт, орална парестезия, гастрит, абдоминален дискомфорт	Панкреатит, флатуленция, гастроэзофагеален рефлукс, болка в долната част на корема, орална хипоестезия, кървене на венците, подуване на стомаха, епигастрален дискомфорт, чувствителност на корема, слюнчена хиперсекреция, болки в устата, лош дъх, глосодиния		
Хепатобилиарни и нарушения				Хепатит, чернодробна недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, обрив, сърбеж	Анхидроза, лицева хипоестезия, уртикария, еритема, пруритус, макуларен обрив, обезцветяване на кожата, алергичен дерматит, подуване на лицето	Синдром Стивънс-Джонсън*, еритема мултиформе*, абнормен мирис на кожата, оток около очите*, локализирана уртикария	Токсична епидермална некролиза*
Нарушения на мускулно-скелетната и система и съединителната тъкан		Артралгия, мускулни спазми, миалгия, мускулни потрепвания, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в гръдния кош	Подуване на ставите*, мускулно-скелетна скованост, болка в слабините, мускулна умора	Дискомфорт в крайниците*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза, полакиурия, дизурия, нефрокалциноза *	Камъни в пикочните пътища, инконтиненция на урина, хематурия, инконтиненция, неотложни спешни позиви за уриниране за уриниране,	Камъни в уретера, бъбречна тубулна ацидоза*	



			бъбречни колики, бъбречни болки		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Пирексия, астения, раздразнителност, нарушения в походката, абнормно усещане, неразположение	Хипертермия, жажда, грипоподобно заболяване*, мудност, студени крайници, чувство на опиянение, напрегнатост	Оток на лицето, калциноза	
Изследвания	Намаляване на телглото	Повишаване на телглото*	Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походка, повишение на чернодробните ензими	Намалено ниво на бикарбонат в кръвта	
Социални предпоставки			Неспособност за учене		
* определено като нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения. Честотата е изчислена въз основа на честота на възникване при клинични изпитвания или изчислена в случай, че събитието не се е наблюдавало при клинични изпитвания.					

Вродени малформации и ограничения на феталния растеж (вж. точка 4.4 и точка 4.6).

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по-често (≥ 2 пъти) при деца, отколкото при възрастни, в двойно слепи контролирани изпитвания, включват:

- намален апетит;
- повишен апетит;
- хиперхлоремична ацидоза;
- хипокалиемия;
- абнормно поведение;
- агресия;
- апатия;
- нарушено заспиване;
- суицидна идеация;
- нарушено внимание;
- летаргия;
- разстройство на съня с нарушен циркаден ритъм;
- лошо качество на съня;
- повишено сълзене;
- синусова брадикардия;
- абнормни усещания;
- нарушена походка.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при деца, но не и при възрастни в двойно слепи контролирани проучвания, включват:

- еозинофилия;
- психомоторна хиперактивност;



- световъртеж;
- повръщане;
- хипертермия;
- пирексия;
- неспособност за учене.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми

Съобщава се за случаи на предозиране с топирамат. Признаците и симптомите включват конвулсии, сънливост, нарушения в говора, замъглено виждане, диплопия, нарушена мисловна дейност, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотония, коремни болки, възбуда, замаяност, депресия. В повечето случаи клиничните последици не са тежки, но се съобщава и за смъртни случаи при предозиране след прием на няколко лекарствени продукта, включително топирамат.

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

Лечение

В случай на предозиране, приемът на топирамат трябва да бъде спрян и да се осигури общоподдържащо лечение, докато клиничните симптоми на токсичност намалееят или изчезнат. Пациентът трябва да бъде добре хидратиран. Установено е, че хемодиализата е ефективен метод за отстраняване на топирамат от организма. По лекарска преценка може да се вземат и други мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептици, други антиепилептици, антимигренозни лекарствени продукти
АТС код: N03A X11

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 биохимични изследвания върху култивирани неврони са идентифицирали три свойства, които могат да допринесат за антиепилептичната ефикасност на топирамат



Акционните потенциали, предизвикани многократно при продължителна деполяризация на невроните се блокират от топирамат 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, което дава основание да се предполага, че топирамат потенцира активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се блокира от флумазенил, бензодиазепинов антагонист, а също така топирамат не удължава времето на отваряне на канала, което разграничава топирамат от барбитуратите, модулиращи 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 рецептора. Топирамат антагонизира способността на каината да активира каинат/AMPA (α -амино-3-хидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионова киселина), подтип на възбудимите аминокиселини (глутамат) рецептори, но няма видим ефект върху активността на рецепторния N-метил-D-аспартат (NMDA) на подтип NMDA рецептора. Тези ефекти на топирамат зависят от концентрацията в диапазона от 1 μ M до 200 μ M, с минимална активност наблюдавана при 1 μ M до 10 μ M.

В допълнение, топирамат инхибира някои изоензими на карбоанхидразата. Този фармакологичен ефект е много по-слаб от този на ацетазоламид, известен инхибитор на карбоанхидразата, и се смята, че не е основен компонент на антиепилептичната активност на топирамат.

При проучвания върху животни, топирамат показва антиконвулсивна активност при изследванията с максимален електрошоков гърч (MES) при плъхове и мишки и е ефективен в 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 амигдалата или глобална исхемия. Топирамат е слабо ефективен единствено при блокирането на клоничните гърчове, индуцирани от GABA_A рецепторния антагонист пентилентетразол.

Проучвания върху мишки, получаващи едновременно топирамат и карбамазепин или фенобарбитал показват синергична антиконвулсивна активност, докато комбинацията с фенитоин показва адитивна антиконвулсивна активност. При добре контролирани допълнителни проучвания, не е доказана връзката между най-ниските плазмени концентрации на топирамат и неговата клинична ефикасност. Няма данни за поносимост при хора.

Абсанси

Проведени са две малки проучвания с по едно рамо при деца на възраст 4-11 години (CAPSS-326 и TOPAMAT-ABS-001). В едното са участвали 5 деца, а в другото - 12, преди да бъде преждевременно прекратено поради липса на терапевтичен отговор. Дозите, използвани в проучванията, са до приблизително 12 mg/kg в проучване TOPAMAT-ABS-001 и с максимум на по-малката доза от 9 mg/kg дневно или 400 mg дневно в проучване CAPSS-326. Тези проучвания не предоставят достатъчно доказателства, за да се направи заключение относно ефикасността или безопасността в педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства



Фармакокинетичният профил на топирамат, сравнен с други АЕЛ, 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 да се обръща внимание 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 реакции.

Абсорбция

Топирамат се абсорбира бързо и лесно. След перорален прием на 100 mg топирамат от здрави пациенти, средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) от 1,5 µg/ml е била достигната 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 4C-топирамат е не по-малко от 81%. Храната не оказва клинично значимо влияние върху абсорбцията на продукта.

Разпределение

Като цяло, 13-17% от приетия топирамат се свързва с плазмените протеини. Наблюдава се нисък капацитет на свързване на топирамат в/върху 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. Наблюдава се зависимост между обема на разпределение и пола. Стойностите при жените са около 50 % от тези при мъжете. Това се свързва с по-високия процент на мазнините в организма на жените и няма клинични последици.

Биотрансформация

При здрави доброволци топирамат не се метаболизира екстензивно (около 20%). Метаболизира се до 50% при пациенти, провеждащи съпътстваща антиепилептична терапия с известни индуктори на лекарствометаболизиращи ензими. Шест метаболита, формирани чрез хидроксилиране, хидролиза и глюкуронидация, са изолирани, охарактеризирани и идентифицирани от плазмата, урината и фекалиите при хора. Всеки метаболит представлява по-малко от 3% от общата радиоактивност екскретирана след прилагането на 4C-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 непроменения топирамат и неговите метаболити е чрез 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 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 се подкрепя от изследвания при плъхове, на които топирамат е приложен едновременно с пробенецид и се наблюдава значително повишаване на бъбречния клирънс на топирамат. Общият плазмен клирънс е от 20 до 30 ml/min след перорално приложение.



Линейност/нелинейност

Топирамат е с ниска вариабилност по отношение на плазмените концентрации при различните индивиди, 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 4 до 8 дни до постигане на стационарна плазмена концентрация. Средната C_{max} след многократно приложение на пероралната доза от 100 mg два пъти дневно при здрави доброволци е 6,76 $\mu\text{g/ml}$. След прилагане на многократни дози от 50 и 100 mg топирамат два пъти дневно, средният плазмен полуживот е 21 часа.

Употреба с други АЕЛ

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.

Бъбречно увреждане

Плазменият и бъбречен клирънс на топирамат намаляват при пациенти с умерено и тежко увредена бъбречна функция ($CL_{CR} \leq 70 \text{ ml/min}$). В резултат на това се очаква по-високи стационарни плазмени концентрации на топирамат за дадена доза при пациенти с увредена бъбречна функция в сравнение с такива с нормална бъбречна функция. В допълнение, при пациентите с бъбречно увреждане ще е необходимо по-дълго време, за да се достигне равновесно състояние при всяка доза. При пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане се препоръчва половината от обичайната начална и поддържаща доза.

Топирамат се отстранява ефективно от плазмата чрез хемодиализа. По-продължителен период на хемодиализа може да предизвика понижаване на концентрацията на топирамат, необходима за поддържане на антиепилептичния ефект. За да се избегне бързото понижаване на плазмената концентрация на топирамат по време на хемодиализа, може да е необходима допълнителна доза топирамат. При конкретно адаптиране на дозата трябва да се има предвид: 1) продължителността на хемодиализата, 2) използваната скорост на клирънс на диализната система, 3) ефективния бъбречен клирънс на топирамат при пациента, подложен на хемодиализа.

Чернодробно увреждане

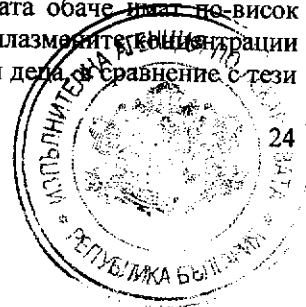
Плазменият клирънс на топирамат намалява средно с 26% при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Поради това топирамат трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Плазменият клирънс на топирамат остава непроменен при пациенти в старческа възраст, при липса на подлежащо бъбречно заболяване.

Педиатрична популация (фармакокинетика, до 12 годишна възраст)

Фармакокинетиката на топирамат при деца, подобно на тази при възрастни на допълнителна терапия, е линейна, с клирънс независим от дозата и равновесни плазмени концентрации, повишаващи се пропорционално на дозата. Децата обаче имат по-висок клирънс и по-кратък елиминационен полуживот. Следователно, плазмените концентрации на топирамат за една и съща доза mg/kg може да са по-ниски при деца. Сравнение с тези



при възрастни. Както и при възрастните, чернодробните ензими, индуциращи АЕЛ, намаляват стационарните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклинични изпитвания върху фертилитета, независимо от факта, че майчината и бацината токсичност е била не по-висока от 8 mg/kg дневно, не са наблюдавани ефекти по отношение на фертилитета при мъжки и женски плъхове при дози до 100 mg/kg дневно.

Предклиничните проучвания на топирамат показват тератогенни ефекти върху изследваните животински видове (мишки, плъхове, зайци). При мишки феталното тегло и скелетната осификация са били редуцирани при доза от 500 mg/kg дневно, което е свързано с токсичността върху майката. Общият брой на феталните малформации при мишки са били увеличени за всички групи, третирани с лекарството (20, 100 и 500 mg/kg/дневно).

Дозозависима майчина и ембрио/фетална токсичност (намалено фетално тегло и/или осификацията на скелета) се наблюдава при минимални стойности до 20 mg/kg дневно, с тератогенни ефекти (дефекти в крайниците и пръстите) при дози от и над 400 mg/kg/дневно. Наблюдаваната дозозависима майчина токсичност при зайци е минимум 10 mg/kg/дневно, с ембрио/фетална токсичност (повишена смъртност) при дози до 35 mg/kg/дневно и тератогенни ефекти (малформации на ребрата и гръбначния стълб) при 120 mg/kg/дневно.

Тератогенните ефекти, наблюдавани при плъхове и зайци, са сходни с тези наблюдавани при инхибитори на карбоанхидразата и не са били свързани с малфоормации при хората. Ефектите 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 бременността и периода на кърменето. При плъхове топирамат преминава през плацентарната бариера.

Дневният перорален прием на топирамат при млади плъхове в дози до 300 mg/kg/дневно през периода на подрастване, съответстващ на ранна детска възраст, детството и юношеството, е довел до токсични ефекти, подобни на тези при възрастни индивиди (намалена консумация на храна с намалено наддаване на тегло, централобуларна хепатоцелуларна хипертрофия). Не са наблюдавани значими ефекти върху растежа на дългите кости (тибия) или костната (фемур) минерална плътност, развитието до отбиване и репродуктивното развитие, неврологичното развитие (включително и изследвания върху паметта и способността за обучение), репродуктивната способност и фертилитета или параметрите при хистеротомия.

При серийни *in vivo* и *in vitro* тестове за мутагенност, топирамат не е показал генотоксичен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

- Лактоза монохидрат
- Прежелатинизирано нишесте (картофено нишесте)
- Микрокристална целулоза



- Кроскармелоза натрий
- Магнезиев стеарат

Покритие:

25 mg: Хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 6000

50 mg: Опадрай жълто 03F52057 (Хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид E171, жълт железен оксид E172)

100 mg: Опадрай жълто 03F52056 (Хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид E171, жълт железен оксид E172)

200 mg: Опадрай розово 03F52057 (Хипромелоза, макрогол 6000, титанов диоксид E171, червен железен оксид E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Опаковката да се съхранява плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Топирамат Акорд се предлага в алуминиеви блистери в опаковки с 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 120 и 200 филмирани таблетки или бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), снабдени с бяла, непрозрачна полипропиленова капачка, защитена срещу отваряне от деца, с абсорбиращ тампон и запечатващо покритие, в картонени опаковки с 14, 30, 60, 100 и 200 филмирани таблетки. Във всяка опаковка има силикагел като сушител, който не трябва да се поглъща.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Топирамат Акорд 25 mg филмирани таблетки: 20110582
Топирамат Акорд 50 mg филмирани таблетки: 20110583
Топирамат Акорд 100 mg филмирани таблетки: 20110584
Топирамат Акорд 200 mg филмирани таблетки: 20110585

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

Дата на първо разрешаване: 06.10.2011 г.
Дата на последно подновяване: 05.04.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2021 г.

