

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20090007/08/09
ВГ/МА/МР -	63895-6
За начина на съобщаване на	27-06-2024
Одобрение №	

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известен ефект:

25 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

50 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

100 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,05 mg Сънсет жълто (Е 110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

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

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

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

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 пристъпи и първични генерализирани тонично-клонични пристъпи.



Допълнителна терапия при деца над 2-годишна възраст, юноши и възрастни с парциални пристъпи, със или без вторична генерализация или първични генерализирани тонично-клонични пристъпи и за лечение на пристъпи, свързани със синдрома на Ленокс-Гасто.

Топирамат е показан при възрастни за профилактика на мигренозно главоболие след внимателна преценка на приемливите алтернативни възможности за лечение. Топирамат не е предназначен за интензивно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Топилекс е наличен като филмирани таблетки. Не се препоръчва филмираните таблетки да се чупят.

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

При пациенти със или без анамнеза за пристъпи или епилепсия, лечението с антиепилептични лекарства, включително и топирамат, трябва се прекратява 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.

Момичета и жени с детероден потенциал

Лечението с топирамат трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в лечението на епилепсия или мигрена.

Трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности при момичета и жени с детероден потенциал. Необходимостта от лечение с топирамат при тези популации трябва да се преоценява поне веднъж годишно (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

Монотерапия на епилепсия

Общи принципи

При прекратяване 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 на Топилекс (топирамат), ако за това има клинични показания.

Възрастни

Дозата и титрирането трябва да се ръководят от клиничния отговор. Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер в продължение на 1 седмица, след което, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 25 или 50 mg дневно и да се прилага, разделена на две



отделни дози. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, повишаванията на дозата може да са по-малки или интервалите между повишаванията може да се удължат.

Препоръчителната начална таргетна доза топирамат като монотерапия при възрастни е 100 mg до 200 mg дневно, разделена на две отделни дози. Препоръчваната максималната дневна доза е 500 mg дневно, разделена на две отделни дози. Някои пациенти с рефрактерни форми на епилепсия са понесли монотерапия с топирамат в дози от 1000 mg дневно. Препоръките за дозиране са приложими за всички възрастни, включително и за пациенти в напреднала възраст, при липса на съпътстващо бъбречно заболяване.

Педиатрична популация (деца над 6-годишна възраст)

Дозата и титрирането на дозата при деца трябва да ръководят от клиничния отговор. Лечението на деца над 6-годишна възраст трябва да започне с доза 0,5 до 1 mg/kg вечер през първата седмица, след което, на интервали от една или две седмици, дозата трябва се увеличава с 0,5 до 1 mg/kg дневно и да се прилага разделена на две отделни дози. Ако детето не понася схемата на титриране, повишаванията на дозите може да са по-малки или интервалите между повишаванията може да се удължат.

Препоръчваната начална таргетна доза топирамат като монотерапия при деца над 6-годишна възраст е 100 mg дневно в зависимост от клиничната картина (това е около 2,0 mg/kg дневно при деца 6-16 години).

Допълнителна терапия при епилепсия (парциални пристъпи, със или без вторична генерализация, първични генерализирани тонично-клонични пристъпи или пристъпи, свързани със синдрома на Ленокс-Гасто).

Възрастни

Терапията трябва да започне с 25-50 mg вечер в продължение на една седмица. Съобщава се за приложение на по-ниски начални дози, но това не е системно проучвано. Впоследствие, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 25-50 mg дневно и да се прилага разделена на две отделни дози. При някои пациенти може да се постигне ефект и при дозиране веднъж дневно.

При клиничните изпитвания като допълнителна терапия, най-ниската ефективна доза е 200 mg. Обичайната дневна доза е 200-400 mg, разделена на две отделни дози.

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

Деца (на възраст 2 и повече години)

Препоръчителната обща дневна доза Топилекс (топирамат) като допълнителна терапия е приблизително 5 до 9 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози. 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, на интервали от една или две седмици, дозата трябва да се повишава с 1 до 3 mg/kg дневно (разделена на две отделни дози), 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

Препоръчителната обща дневна доза топирамат за профилактика на мигренозно главоболие е 100 mg, разделена на две отделни дози. Дозирането трябва да започне с 25 mg вечер в



продължение на една седмица, след което, на интервали от една седмица, дозата трябва да се повишава с 25 mg дневно. Ако пациентът не понася схемата на дозиране, интервалите между увеличените дози може да се удължат.

При някои пациенти може да се постигне ефект 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.

Педиатрична популация

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

Общи препоръки за дозиране на Топилекс при специални популации пациенти

Пациенти с бъбречно увреждане

Топилекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с увредена бъбречна функция ($CLCR \leq 70$ mL/min), тъй като плазменият и бъбречният клирънс на Топилекс е намален. При индивиди с известно бъбречно увреждане може да е необходимо повече време за достигане на стационарни плазмени концентрации за всяка доза. Препоръчва се половината от обичайната поддържаща 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 Топилекс, приблизително равна на половината дневна доза в деня на хемодиализата. Допълнителната доза се прилага в 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 (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

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

Начин на приложение

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

Топилекс 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 (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).



Епилепсия:

- по време на бременност, освен ако няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция. Единственото изключение е жена, за която няма подходяща алтернатива, но която планира бременност и която е напълно информирана за рисковете от приема на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).

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 съответно наблюдение (вж. точка 4.2 за повече информация).

Както и при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да получават по-често припадъци, или да се появят 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 нефролитиаза (вж. по-долу). Подходящата хидратация преди и по време на дейности като физически усилия или излагане на високи температури може да намали риска от свързани с топлината нежелани реакции (вж. точка 4.8).

Олигохидроза

Има съобщения за олигохидроза (намалено потене) във връзка с употребата на топирамат. Намаленото потене и хипертермия (повишаване на телесната температура) биха могли да възникнат особено при малки деца изложени на висока температура на околната среда.

Промяна 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 лекарствени продукти по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Метаанализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти 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 събитията, свързани със самоубийство (суицидна идеация, опити за самоубийство и самоубийство) възникват с честота 0,5% от лекуваните с топирамат пациенти (46 от общо 8652 лекувани пациенти) и почти 3 пъти по-висока честота при тези лекуваните с плацебо (0,2%; 8 от общо 4045 лекувани пациенти).

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

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 болка 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, лекувани с други лекарствени продукти, които биха могли да доведат до нефролитиаза.

Намалена бъбречна функция

При пациенти с нарушена бъбречна функция ($CLCR \leq 70 \text{ ml/min}$) топирамат трябва да се прилага внимателно, тъй като плазменият и бъбречен клирънс на топирамат са намалени. За специални препоръки по отношение на дозировка при пациенти с намалена бъбречна функция вж. точка 4.2. *Бъбречно увреждане*.

Намалена чернодробна функция

При пациенти с чернодробно увреждане, 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 зрителната острота и/или болка в очите. Данните от офталмологичните изследвания включват миопия, стесняване на предната камера, очна хиперемия (зачервяване) и повишено вътреочно налягане. Възможно е наличието на мидриаза. 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, независимо от етиологията, може да доведе до сериозни последствия, включително и до трайна загуба на зрението.

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

Дефекти в зрителното поле

Дефекти в зрителното поле са докладвани 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

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 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 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) могат да имат адитивен ефект към понижаващия 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.

При терапия с топирамат, в зависимост от съпътстващите заболявания, се препоръчва подходящо изследване, включващо нивото на серумните бикарбонати. Ако са налице признаци или симптоми свидетелстващи за метаболитна ацидоза (напр. Кусмаулово дълбоко дишане, диспнея, анорексия, гадене, повръщане, силно изразена уморемост, тахикардия или аритмия) се препоръчва изследване на серумния бикарбонат. 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 внимателно при пациенти със заболявания или на лечения, които са рисков фактор за възникване на метаболитна ацидоза.

Нарушение на когнитивните функции

Увреждането на познавателните функции при епилепсия е мултифакторно и може да се дължи на лежаща в основата ѝ етиология, поради епилепсия или вследствие на антиепилептично лечение. В литературата има съобщения за нарушение на последователните способности при възрастни, при които се провежда лечение с топирамат, което изисква намаляване на дозата или прекъсване на терапията. Проучванията относно познавателните резултати при деца лекувани с топирамат обаче са недостатъчни и все още е необходимо да бъде изяснен неговият ефект в тази насока.

Програма за предпазване от бременност

Топирамат може да причини сериозни вродени малформации и ограничаване на растежа на фетуса, когато се прилага на бременна жена.

Някои данни предполагат повишен риск от нарушения на неврологичното развитие при деца, с експозиция на топирамат *in utero*, докато други данни не предполагат такъв повишен риск (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал

Трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечение с топирамат при жени с детероден потенциал.

Пациентката трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6). Това включва необходимостта от консултация със специалист, ако жената планира бременност, за да се обсъди преминаването към алтернативно лечение преди преустановяване на контрацепцията и незабавен контакт със специалист, ако забременее или смята, че може да е бременна.

Деца от женски пол



Предписващите трябва да се уверят, че родителят(ите)/лицето, което полага грижи за деца от женски пол, използващи топирамат, разбират необходимостта от контакт със специалист, след като момичето получи менархе. Тогава на пациента и родителя(ите)/лицето, което полага грижи трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно рисковете, дължащи се на експозиция на топирамат *in utero*, и необходимостта от използване на високоефективна контрацепция, веднага щом е необходимо. Необходимостта от продължаване на лечението с топирамат трябва да се преоцени, както и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

Има обучителни материали относно тези мерки, предназначени за здравни специалисти и за пациенти (или родители/лица, полагащи грижи). Ръководството за пациента трябва да се предоставя на всички жени с детероден потенциал, които използват топирамат, и на родители/лица, които полагат грижи за деца от женски пол. Заедно с опаковката на Топилекс се предоставя карта на пациента.

Хиперамониемия и енцефалопатия

При лечение с топирамат е докладвано за хиперамониемия със или без енцефалопатия (вж. точка 4.8). Рискът от поява на хиперамониемия при топирамат изглежда е дозо-зависим. За хиперамониемия е съобщавано по-често при едновременно приложение на топирамат с валпроева киселина (вж. точка 4.5).

При пациенти, при които се развиват необяснима летаргия или промени в менталния статус, свързани с монотерапия или с комбинирана терапия с топирамат, се препоръчва да се приеме, че става дума за хиперамониемична енцефалопатия и да се определят нивата 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, следва да се прецени необходимостта от включване на хранителни добавки или увеличен прием на храна.

Лактозна непоносимост

Топилекс 25 mg и 50 mg филмирани таблетки, съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Сънсет жълто (E110)

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на Топилекс върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на Топилекс в схемата на лечение с други антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин, валпроева киселина, фенobarбитал, примидон) не оказва влияние върху плазмените концентрации в стационарно състояние. Изключение правят само отделни пациенти, при които добавянето на Топилекс 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 кожни белези или симптоми на токсичност при пациенти, лекувани с фенитоин, трябва да бъде докладвана за мониториране нивата на фенитоин. Проучване на фармакокинетичните взаимодействия при пациенти с епилепсия показва, че добавянето на топирамат към ламотрижин не повлиява плазмената концентрация в стационарно състояние на ламотрижин при дози на топирамат от 100 до 400 mg дневно. Освен това, не се



наблюдават промени в равновесната плазмена концентрация в стационарно състояние на топирамат по време на или след прекратяване на лечението с ламотрижин (средна доза 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, прогунил, омепразол).

Влияние на други антиепилептични лекарствени продукти върху Топилекс

Фенитоин и карбамазепин понижават плазмената концентрация на Топилекс. Добавянето или спирането на фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с Топилекс може да наложи коригиране на дозата на последния. Това трябва да стане чрез титриране според клиничния ефект. Добавянето или спирането на валпроева киселина не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на Топилекс и поради това не налага промени в дозировката на Топилекс. Резултатите от тези взаимодействия са обобщени в таблицата по-долу:

АЕЛ, приложено едновременно с Топилекс	Концентрация на АЕЛ	Концентрация на Топилекс
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 Топилекс. Клиничната значимост на това наблюдение не е установена. Когато към терапия с дигоксин се добави или прекрати лечение с Топилекс, трябва да се обърне внимание на рутинното мониториране на серумните нива на дигоксин.

Депресанти на ЦНС

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

Жълт кантарион (Hypericum perforatum)

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

Системни хормонални контрацептиви

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци с едновременно приложена комбинация от контрацептивен продукт, съдържащ 1 mg норетиндрон (NE) и 35 μ g етинилестрадиол (ЕЕ), Топилекс, приеман в отсъствие на други медикаменти в доза от 500 mg 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 Топилекс е приеман като допълнителна терапия при пациенти с епилепсия



на лечение с валпроева киселина. И в двете изпитвания Топилекс (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 понижаване 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 известно. Трябва да се има предвид възможността за намалена контрацептивна ефикасност и повишено интерменструално кървене при пациентки, приемащи системни хормонални контрацептиви с Топилекс. Пациентките трябва да бъдат помолени да съобщават за всяка промяна в техния цикъл. Контрацептивната ефикасност може да бъде намалена дори при липса на интерменструално кървене. Жените, които използват системни хормонални контрацептиви, трябва да бъдат посъветвани да използват и бариерен метод.

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

Проучвания на лекарствени взаимодействия, 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 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 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. Клиничната значимост на тези промени не е установена. 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 нивото на серумния калий след приложение на топирамат или HCTZ, което е по-високо при едновременното им приложение.

Метформин

При проучване на лекарствени взаимодействия, 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. 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 не е известна. Клиничната значимост на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е установена.

Когато Топилекс 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 AUC₀₋₂₄ на пиоглитазон без промяна на C_{max}. Това откритие не е статистически значимо. Освен това се наблюдават 13% и 16% намаление съответно на C_{max} и AUC₀₋₂₄ на активния хидроксиметаболит, както и 60% намаление на C_{max} и AUC₀₋₂₄ на активния кетометаболит. Клиничната значимост на тези открития не е установена. Когато Топилекс се добави към терапия с пиоглитазон или пиоглитазон се добави към терапия с Топилекс, трябва да се обърне особено внимание при рутинното мониториране на пациентите за постигане на адекватен контрол на тяхното диабетно заболяване.

Глибурид

При проучване на лекарствени взаимодействия, 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 AUC₂₄ 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 съответно с 13% и 15%. 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

Топилекс, прилаган едновременно с други препарати, предразполагащи към нефролитиаза, може да повиши риска от нефролитиаза. При лечение с Топилекс 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 хиперамониемия, със или без енцефалопатия, при пациенти с поносимост към някой от двата лекарствени продукта, приложен самостоятелно. В много от случаите симптомите и признаците отшумяват след спиране на един от лекарствените продукти (вж. точки 4.4 и 4.8). Тази нежелана реакция не се дължи на фармакокинетично взаимодействие. Съобщава се за хипотермия, дефинирана като неумишлено понижаване на телесната температура <35° C, свързана с едновременното приложение на топирамат с валпроева киселина, която може да е във връзка с хиперамониемия или с липса на хиперамониемия. Тази нежелана реакция при пациентите, използващи едновременно топирамат и валпроева киселина, може да възникне след започване на лечението с топирамат или след повишаване на дневната доза топирамат.

Допълнителни фармакокинетични проучвания на лекарствени взаимодействия



Във връзка с едновременно приложение на топирамат и валпроева киселина (VPA) и двата свързани с хиперамонемия и при отсъствие на хиперамонемия, се съобщава за хипотермия, определяна като непреднамерено понижаване на телесната температура <35°C. Тази нежелана реакция може да възникне при пациенти употребяващи едновременно топирамат и валпроат след започване на лечение с топирамат или след увеличаване на дневната доза на топирамат.

Допълнителни проучвания по отношение на фармакокинетични лекарствени взаимодействия
Проведени са клинични изпитвания за оценка на потенциалните фармакокинетични лекарствени взаимодействия между топирамат и други средства. Промените в C_{max} или AUC в резултат на тези взаимодействия са обобщени по-долу. Във втората колона (концентрация на съпътстващото лекарство) е описано как се променя концентрацията на съпътстващото лекарство от първата колона след добавяне на топирамат. В третата колона (концентрация на топирамат) е описано как се променя концентрацията на топирамат при едновременното приложение с лекарство от първата колона.

Обобщени резултати от фармакокинетични проучвания на лекарствените взаимодействия

Съпътстващо лекарство	Концентрация на съпътстващото лекарство ^a	Концентрация на топирамат ^a
Амитриптилин	↔ 20% увеличение на C _{max} и AUC на нортриптилин 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 (TPM 50 mg на всеки 12 часа)	9% и 16% увеличение на C _{max} , 9% и 17% увеличение на AUC (респективно 40 и 80 mg пропранолол на всеки 12 часа)
Суматриптан (перорален и подкожен)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% намаление на AUC на дилтиазем и 18% намаление на ДЕА, ↔ за ДЕМ*	20% увеличение на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% увеличение на AUC (TPM 50 mg на всеки 12 часа) ^b	↔

^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 = дезацетил 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Обобщен риск, свързан с епилепсия и антиепилептични лекарства (АЕЛ)

Специални съвети относно потенциалните рискове за фетуса, причинени както от пристъпи, така и от антиепилептично лечение, трябва да се дават на жени с детероден потенциал



особено на жени, планиращи бременност, и жени, които са бременни. Необходимостта от лечение с АЕЛ трябва да се преразгледа, когато жената планира да забременее. При жени, лекувани за епилепсия, трябва да се избягва внезапното прекъсване на лечението с АЕЛ, тъй като това може да доведе до внезапни пристъпи, които могат да имат сериозни последици за жената и фетуса. Монотерапията трябва да се предпочита винаги, когато е възможно, тъй като терапията с множество АЕЛ може да е свързана с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията, в зависимост от съответните антиепилептици.

Риск, свързан с топирамат

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

При хора топирамат преминава през плацентата и са съобщени подобни концентрации в пъпната връв и кръвта на майката.

Клиничните данни от регистри на бременността показват, че кърмачета с експозиция *in utero* на монотерапия с топирамат имат:

Големи вродени малформации и ограничаване на растежа на плода

- Повишен риск от вродени малформации (особено цепка на устната/небцето, хипоспадия и аномалии, включващи различни телесни системи) след експозиция през първия триместър. Данните от регистъра на бременността при антиепилептични лекарства в Северна Америка (North American Antiepileptic Drug pregnancy registry) за монотерапия с топирамат показват приблизително 3 пъти по-висока честота на големи вродени малформации (4,3%) в сравнение с референтна група, която не приема АЕЛ (1,4%). Данни от обсервационно проучване по регистър въз основа на популацията от скандинавските страни показват 2 до 3 пъти по-висока честота на големи вродени малформации (до 9,5 %) в сравнение с референтна група, която не приема АЕЛ (3,0 %). В допълнение данните от други проучвания показват, че в сравнение с монотерапията съществува повишен риск от тератогенни ефекти, свързани с употребата на АЕЛ в комбинирана терапия. Съобщава се, че рискът зависи от дозата; ефекти са наблюдавани при всички дози. При жени, лекувани с топирамат, които са имали дете с вродена малформация, изглежда има повишен риск от малформации при последващи бременности, при експозиция на топирамат.

- По-висока честота на новородени с ниско тегло при раждане (<2 500 грама) в сравнение с референтна група.

- Повишена честота на новородени, малки за гестационната си възраст (small for gestational age, SGA; дефинирано като тегло при раждане под 10-ия персентил, коригирано за гестационна възраст, стратифицирано по пол). В регистъра на бременността при антиепилептични лекарства в Северна Америка рискът от SGA при деца на жени, получаващи топирамат, е 18 % в сравнение с 5 % при деца на жени без епилепсия, които не получават АЕЛ. Дългосрочните последици от SGA находките не могат да бъдат определени.

Нарушения на неврологичното развитие

- Данни от две обсервационни проучвания по регистър въз основа на популацията, предприети при почти един и същи набор от данни от скандинавските страни, предполагат, че може да има 2 до 3 пъти по-висока честота на разстройства от аутистичния спектър, интелектуални затруднения или хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието (ADHD) при почти 300 деца на майки с епилепсия, с експозиция на топирамат *in utero*, в сравнение с деца на майки с епилепсия, които не са били с експозиция на АЕЛ. Трето обсервационно кохортно проучване от САЩ не предполага повишена кумулативна честота на тези резултати до 8-годишна възраст при приблизително 1 000 деца на майки с епилепсия, с експозиция на топирамат *in utero*, в сравнение с деца на майки с епилепсия, които не са били с експозиция на АЕЛ.



Показание епилепсия

- Топирамат е противопоказан по време на бременност, освен ако няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.4).
- Жената трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете от употребата на топирамат по време на бременност. Това включва обсъждане на рисковете за бременността от неконтролирана епилепсия.
- Ако една жена планира да забременее, трябва да се положат усилия за преминаване към подходящо алтернативно лечение, преди да се прекрати контрацепцията.
- Ако една жена забременее, докато приема топирамат, тя трябва незабавно да бъде насочена към специалист, за да се преоцени лечението с топирамат и да се обмислят алтернативни възможности за лечение.
- Ако топирамат се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде насочена към специалист за оценка и консултация относно експозицията при бременност. Трябва да се извършва внимателно пренатално наблюдение.

Показание профилактика на мигрена

Топирамат е противопоказан при бременност (вж. точки 4.3 и 4.4)

Жени с детероден потенциал (всички показания)

Топирамат е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективна контрацепция. Единственото изключение е жена с епилепсия, за която няма подходяща алтернатива, но която планира бременност и която е напълно информирана за рисковете от приема на топирамат по време на бременност (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6).

Трябва да се използва поне един високоефективен метод за контрацепция (като вътрематочно устройство) или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5) по време на лечението и най-малко 4 седмици след спиране на лечението с Топилекс.

Трябва да се обмислят алтернативни терапевтични възможности при жени с детероден потенциал.

Трябва да се направи тест за бременност преди започване на лечение с топирамат при жени с детероден потенциал.

Пациентката трябва да бъде напълно информирана и да разбира рисковете, свързани с употребата на топирамат по време на бременност. Това включва необходимостта от консултация със специалист, ако жената планира бременност и незабавен контакт със специалист, ако забременее или смята, че може да е бременна и приема топирамат.

При жени с епилепсия трябва също да се имат предвид рисковете за бременността от неконтролирана епилепсия (вж. точки 4.3 и 4.4).

За деца от женски пол (вж. точка 4.4).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че топирамат се екскретира в кърмата. Екскрецията на топирамат в майчиното мляко не е изследвана в контролирани проучвания. Ограничените наблюдения при пациенти предполагат екстензивна екскреция на топирамат в майчиното мляко. При новородените, кърмени от подложени на лечение майки, са наблюдавани диария, сънливост, раздразнителност и неадекватно повишаване на телото. Следователно, трябва да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови/въздържи от лечение с



топирамат, като се вземе предвид значението на лекарствения продукт за майката (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат има малко или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Топирамат действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, замайване 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.

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 Ленокс-Гасто, 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, брадикардия, депресия, нарушена способност за изразяване, безсъние, нарушена координация, затруднена концентрация, замайване, дизартрия, дизгеузия, хипоестезия, летаргия, нарушения на паметта, нистагъм, парестезия, сомнолентност, тремор, диплопия, замъглено виждане, диария, гадене, умора, раздразнителност и намалено телло.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции при употреба на топирамат

Системо- органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекции	Назофарингит *				
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия	Левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, еозинофилия	Неутропения*	



Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност			Алергичен оток*
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия, намален апетит	Метаболитна ацидоза, хипокалиемия, повишен апетит, полидипсия	Хиперхлоремична ацидоза, хиперамониемия*, хиперамониемична енцефалопатия*	
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, сълзливост, нарушена способност за четене, начално безсъние, изравнен афект, абнормно мислене, загуба на либидо, вялост, "средно" безсъние, разсеяност, събуждане рано сутрин, паническа реакция, повишено настроение	Мания, паническо разстройство, чувство на отчаяние*, хипомания	
Нарушения на нервната система	Парестезия, сомнолентност, замаяност	Нарушено внимание, затруднена памет, когнитивни	Понижено ниво на съзнание, грандмал конвулсии, увреждане на	Апраксия, нарушен циркаден ритъм, нарушения на	



		нарушения, амнезия, психични увреждания, нарушени психомоторни умения, конвулсии, нарушена координация, тремор, летаргия, хипоестезия, нистагъм, дизгеузия, нарушено равновесие, дизартрия, интенционен тремор седиране	зрителното поле, комплексни парциални пристъпи, нарушен говор, психомоторна хиперактивност, синкоп, нарушени усещания, саливация, хиперсомния, афазия, репетитивна реч, хипокинезия, дизкинезия, постурална замаяност, некачествен сън, чувство на парене, загуба на усещания, паросмия, церебрален синдром, дизестезия, хипогеузия, ступор, тромавост, аура, агеузия, дизграфия, дисфазия, периферна невропатия, пресинкоп, дистония, изтръпване	съня, хиперестезия, хипосмия, аносмия, есенциален тремор, акинезия, невъзможност за реагиране на стимули	
Нарушения на очите		Замъглено виждане, диплопия, нарушено зрение	Намалена зрителна острота, скотоми, миопия*, абнормно усещане в окото*, сухота в окото, фотофобия, блефароспазъм, засилена лакримация, фотопсия, мидриаза, пресбиопия	Слепота на едното око, преходна слепота, глаукома, нарушено фокусиране, променено зрително възприятие за дълбочина, сцинтилираща скотома, оток на клепача*, кокоша слепота, амблиопия	Закритоъгълна глаукома*, макулопатия*, затруднено движение на очите*, оток на конюнктивата*, увейт
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж, тинитус, болки в ушите	Глухота, едностранна глухота, невросензорна глухота, дискомфорт в ушите, нарушен слух		

Сърдечни нарушения			Брадикардия, синусова брадикардия, сърцебиене		
Съдови нарушения			Хипотония, ортостатична хипотония, зачервяване, горещи вълни	Феномен на Raynaud	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея, епистаксис, назална конгестия, ринорея, кашлица*	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, гастроезофагеален 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		
Хепато-билиарни нарушения				Хепатит, чернодробна недостатъчност	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia, обрив, пруритус	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,	Отичане на ставите *, мускулноскелетна скованост, болки в	Дискомфорт на крайниците*	



		отслабване на мускулите, мускулноскелетна болка в областта на гръдния кош	слабините, умора на мускулите		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Нефролитиаза, полакиурия, дизурия	Камъни в пикочните пътища, уринарна инконтиненция, хематурия, инконтиненция, спешна миктуриция, бъбречни колики, болки в бъбреците	Камъни в уретерите, ренална тубулна ацидоза*	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Еректилна дисфункция, сексуална дисфункция		



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Пирексия, астения, раздразнителност, нарушена походка, абнормни усещания, неразположение	Хипертермия, жажда, грипоподобна болест*, забавени движения, студени крайници, чувство на опиянение, чувство на нервност	Отичане на лицето, калциноза	
Изследвания	Намалено тегло	Увеличено тегло*	Кристали в урината, абнормен тест за тандемна походка, намален брой на белите кръвни клетки, повишени чернодробни ензими	Намалено ниво на бикарбонат в кръвта	
Социални предпоставки			Неспособност за учене		

*посочено като НЛР при постмаркетингово спонтанно съобщение. Честотата му е изчислена на базата на появата в клиничните изпитвания или ако събитието не се е случило по време на клиничните изпитвания.

Вродени малформации или ограничаване на растежа на плода (вж. точки 4.4 и 4.6).

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,
- Суицидна идеация,
- Затруднена концентрация,
- Летаргия,
- Нарушен циркаден ритъм,
- Некачествен сън,
- Засилена лакримация,
- Синусова брадикардия,
- Необичайни усещания,
- Нарушения в походката.



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

- Еозинофилия,
- Психомоторна хиперактивност,
- Световъртеж,
- Повръщане,
- Хипертермия,
- Пирексия,
- Неспособност за учене.

Съобщаване на подозирани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се 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.: +35928903417, 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 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 и 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 NO3AX11

Механизъм на действие

Топирамат се класифицира като сулфамат-субституиран монозахарид. Точният механизъм, чрез който топирамат упражнява своя антиконвулсивен и профилактичен антимигренозен ефект 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



аминобутирата (GABA) активира GABA_A рецепторите и засилва способността на GABA да индуцира поток от хлорни йони в невроните. Това предполага, че топирамат потенцира активността на този инхибиторен невротрансмитер.

Този ефект не се блокира от флумазенил – бензодиазепинов антагонист, и 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 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 при 1 μ M до 10 μ M.

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

При проучвания върху животни топирамат показва антиконвулсивна активност при изследванията с максимален електрошоков гърч (MES) 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 GABA_A рецепторния антагонист пентилентетразол.

Проучвания върху мишки, приемащи едновременно топирамат и карбамазепин или фенобарбитал, показват синергична антиконвулсивна дейност, докато комбинацията 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.

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 максимумът 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 и безопасността в педиатричната популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Филмираните таблетки и твърдите капсули са биоеквивалентни.

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 лекарствометаболизиращи ензими, може да се приема независимо от храненията и не е необходимо рутинно проследяване на плазмените му



концентрации. В клиничните проучвания 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. Това се свързва с по-високия процент на мастите в организма на жените и няма клинични последици.

Биотрансформация

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 топирамат в непроменен вид и неговите метаболити е през бъбреците (не по-малко от 81% от дозата). Приблизително 66% от дозата на 14C-топирамат се екскретира в непроменен вид в урината в рамките на 4 дни. След дозиране два пъти на ден с 50 mg и 100 mg топирамат средният бъбречен клирънс съответно е приблизително 18 ml/min и съответно 17 ml/min. 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 при хора е от 20 до 30 ml/min след перорално приложение.

Топирамат е с ниска вариабилност 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 площта под кривата на плазмената концентрация нараства пропорционално с увеличаване 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 полуживот е приблизително 21 часа.

Едновременният многократен прием на топирамат от 100 до 400 mg два пъти дневно с 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 ($CLCR \leq 60 \text{ ml/min}$), а плазменият клирънс на топирамат намалява при пациенти в последен стадий на бъбречно 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 пациенти 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 липса на съпътстващо 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, 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 в 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 бацината 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 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 намалено 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.

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

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Прежелатинизирано нишесте L.M

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Карнаубски восък

Покритие, 25 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Покритие, 50 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Талк

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

Хинолиново жълто (E 104)

Покритие, 100 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)

Пропиленгликол

Титанов диоксид (E171)

Сънсет жълто (E 110)

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

HDPE банка: 3 години.

PVC/PE/PVDC/Al блистер: 3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

HDPE банка:

Не изисква специални условия за съхранение.

PVC/PE/PVDC/Al блистер

100 mg: Да се съхранява под 30°C.

25 mg 50 mg: Не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE банка, съдържаща торбичка със сушител.

Всяка опаковка съдържа 60 таблетки.

PVC/PE/PVDC/Al блистер:



Всяка опаковка съдържа 28, 30 или 60 таблетки.
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

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25 mg: 20090007; 50 mg: 20090008; 100 mg: 20090009

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

19.01.2009/19.08.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ноември/2023

