

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ТОРАМАХ® (ТОПАМАКС®) 25 mg филм-обложени таблети
ТОРАМАХ® (ТОПАМАКС®) 50 mg филм-обложени таблети
ТОРАМАХ® (ТОПАМАКС®) 100 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 25 mg топирамат.
Секоја таблета содржи 50 mg топирамат.
Секоја таблета содржи 100 mg топирамат.

Ексципиенси со познат ефект:

Содржи и лактоза монохидрат:

Таблета од 25 mg содржи 30,85 mg лактоза монохидрат;
Таблета од 50 mg содржи 61,70 mg лактоза монохидрат;
Таблета од 100 mg содржи 123,40 mg лактоза монохидрат;

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Опис на производот

25 mg: Бели заоблени таблети, 6 mm дијаметар, „ТОР“ на едната страна, „25“ на другата
50 mg: Светло жолти заоблени таблети, 7 mm дијаметар, „ТОР“ на едната страна, „50“ на другата.
100 mg: Жолти заоблени таблети, 9 mm дијаметар, „ТОР“ на едната страна, „100“ на другата.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Монотерапија кај возрасни, адолесценти и деца над 6 години со парцијални напади со или без секундарна генерализација, како и со примарно генерализирани тонично- клонични напади.

Дополнителна терапија кај возрасни, адолесценти и деца над 2 години со парцијални напади со или без секундарна генерализација или примарно



генерализирани тоничко-клонични напади, како и за третман на напади поврзани со Lennox-Gastaut Syndrome.

Топирамат е индициран кај возрасни за профилакса на мигренозна главоболка по внимателна евалуација на можните терапевтски алтернативи. Топирамат не е наменет за акутен третман.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За оптимална контрола на нападите кај возрасни и деца се препорачува терапијата да се започне со ниски дози и да се титрира до ефективна доза. Дозата и титрацијата се поставува според клиничкиот одговор на истата.

Не е потребно да се контролираат плазма концентрациите на топирамат за да се оптимизира терапијата. Во ретки случаи, при додавањето на топирамат кон фенитоин може да се јави потреба од прилагодување на дозата на фенитоин за да се постигне оптимален клинички исход. При додавањето или одземањето на фенитоин и карбамазепин од комбинираната терапија со ТОПАМАКС® може да се јави потреба од прилагодување на дозата на ТОПАМАКС®.

Кај пациенти со или без историја на напади или епилепсија, антиепилептичните лекови (АЕЛ), меѓу кои и топирамат, треба да се намалуваат постепено за да се намали ризикот од појава на напади или појава на зачестување на нападите. Во клиничките студии, дневните дози се намалувале во седмични интервали за 50-100 mg кај возрасни со епилепсија и за 25-50 mg кај возрасни кои примале топирамат во дози до 100 mg/ден за профилакса на мигрена. Во педијатриските клинички студии, топирамат постепено бил намалуван во тек на период од 2-8 седмици.

Монотерапија за епилепсија

Општо

Кога конкомитантните АЕЛ се повлекуваат со цел постигнување монотерапија со топирамат, треба да се внимава на ефектот врз контролата на нападите. Доколку не е индицирано нагло повлекување на конкомитантниот АЕЛ поради безбедносни причини, се препорачува постепено повлекување со брзина од една третина од дозата на конкомитантниот АЕЛ на секои 2 седмици.

При повлекувањето на медицински производи кои се ензимски индуктори, нивоата на топирамат ќе се покачат. Може да биде потребно намалување на дозата на ТОПАМАКС® (топирамат) доколку тоа е клинички индицирано.

Возрасни



Дозата и титрацијата треба да бидат водени од клиничкиот одговор. Титрацијата треба да се започне со 25 mg навечер во времетраење од една седмица. Потоа во седмични или двоседмични интервали дозата треба да се покачува за 25-50 mg на ден во две поделени дози. Доколку пациентот не може да го поднесе режимот на титрација, треба да се прават помали зголемувања или подолги временски интервали помеѓу зголемувањата.

Препорачана иницијална целна доза за монотерапија со топирамат кај возрасни со новодијагностицирана епилепсија е 100 mg/ден до 200 mg/ден во две поделени дози. Највисоката препорачана дневна доза е 500 mg/ден во две поделени дози. Некои пациенти со рефракторни форми на епилепсија имаат толерирано монотерапија топирамат во дози од 1000 mg/ден. Овие препорачани дози важат за сите возрасни, вклучувајќи ги и старите лица со отсуство на бубрежно заболување.

Педијатриска популација (деца над 6 годишна возраст)

Дозата и брзината на титрацијата треба да бидат водени од клиничкиот одговор. Третманот на деца над 6 години треба да се започне со 0.5 до 1 mg/kg навечер во првата недела. Потоа дозата треба да се зголеми во интервали од 1-2 недели со зголемување од 0.5 до 1 mg/kg дневно, администриран во 2 поделени дози. Доколку детето не може да го поднесе овој режим на титрација, треба да се прават помали зголемувања на дозата или подолги временски интервали помеѓу зголемувањата.

Препорачана иницијална целна доза за монотерапија кај деца со новодијагностицирана епилепсија над 6 години е 100 mg дневно, зависно од клиничкиот одговор, (тоа се околу 2,0 mg/kg/ден кај деца на возраст 6-16 години).

Дополнителна терапија за епилепсија (парцијални напади со или без секундарна генерализација, примарно генерализирани тонично-клонички напади или напади поврзани со Lennox-Gastaut синдромот).

Возрасни

Терапијата треба да се започне со 25-50 mg навечер, во времетраење од една седмица. Пријавена е употреба на пониски почетни дози, но истата не е систематски проучена. Потоа, во седмични или двоседмични интервали, дозата треба да се зголемува за 25-50 mg/ден во две поделени дози. Некои пациенти може да постигнат клинички ефект и со дозирање од еднаш дневно.

Во клиничките студии за дополнителна терапија, 200 mg била најниската ефективна доза. Вообичаената дневна доза е 200-400 mg во две поделени дози.

Овие препораки за дозирање се однесуваат на сите возрасни, меѓу кои и постари лица, кои немаат постоечко бубрежно заболување (види дел 4.4).



Педијатриска популација (деца на возраст од 2 години и повеќе)

Препорачана вкупна дневна доза на ТОПАМАКС® како додатна терапија е помеѓу 5 и 9 mg/kg/дневно во две поделени дози. Титрацијата треба да започне со доза од 25 mg (или помалку, во распон од 1 до 3 mg/kg/ден) навечер во првата седмица. Потоа дозата треба да се зголемува на 1-2 седмични интервали со зголемувања од 1 до 3 mg/kg/дневно дадена во две поделени дози, сè до постигнување на оптимален клинички одговор.

Дневните дози до 30 mg/kg/дневно биле следени и биле добро толерирани.

Мигрена

Возрасни

Препорачана вкупна дневна доза на топирамат како третман за профилакса на мигренозни главоболки е 100 mg/дневно, администрирани во две поделени дози. Титрацијата треба да се започне со 25 mg навечер во времетраење од една седмица. Потоа дозата треба да се зголемува по 25 mg/дневно во едно-седмични интервали. Доколку пациентот не може да го поднесе режимот на титрацијата, зголемувањата треба да се прават во поголеми временски интервали.

Некои пациенти може да почувствуваат подобрување со вкупна дневна доза од 50 mg/дневно. Има пациенти кои примале вкупни дневни дози и до 200 mg/ден. Таквите дози може да бидат од полза кај некои пациенти, па сепак се препорачува претпазливост поради зголемената честота на несакани ефекти.

Педијатриска популација

ТОПАМАКС® (топирамат) не е препорачан за третман или превенција на мигрена кај деца поради тоа што нема доволно податоци за безбедноста и ефикасноста.

Општи препораки за дозирање на ТОПАМАКС® кај посебни популации

Бубрежно оштетување

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција ($CL_{cr} \leq 70$ mL/min) топирамат треба да се администрира претпазливо бидејќи настанува намалување на плазматскиот и реналниот клиренс на топирамат. На субјектите со дијагностицирано бубрежно оштетување може да им треба подолго време за да постигнат стабилна состојба при секоја доза. Се препорачува половина од вредноста на вообичаената почетна доза и доза на одржување (види дел 5.2).

Кај пациенти со терминална бубрежна слабост, знаејќи дека топирамат се отстранува од плазмата преку хемодијализа, треба да се даде дополнителна



доза на ТОПАМАКС® еднаква на приближно половина од дневната доза во деновите на хемодијализа. Дополнителната доза треба да се администрира во поделени дози на почетокот и на крајот на хемодијализната процедура. Дополнителната доза може да се разликува зависно од карактеристиките на дијализната опрема која се користи (види дел 5.2).

Хепатално оштетување

Кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување, топирамат треба да се администрира претпазливо бидејќи е намален клиренсот на топирамат.

Стари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај стари лица со зачувана ренална функција.

Начин на употреба

ТОПАМАКС® е достапен како филм-обложени таблети за орална употреба. Филм-обложените таблети не смеат да се кршат.

ТОПАМАКС® може да се зема, не земајќи ги во предвид оброците.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност кон активната супстанција или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

Профилактика на мигрена при бременост и кај жени во фертилна возраст кои не користат високо ефективен метод на контрацепција.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на предпазливост

Во ситуации во кои е медицински неопходно брзо повлекување на топирамат, се препорачува соодветно следење (види дел 4.2).

Како и со другите АЕЛ, кај некои пациенти може да се јави зголемена честота на напади или појава на нови напади при третман со топирамат. Овие феномени може да бидат последица на предозирање, намалување на плазматските концентрации на придружните антиепилептици, прогресија на болеста или парадоксален ефект.

Соодветната хидратација додека се користи топирамат е многу важна, бидејќи може да го намали ризикот од нефролитијаза (види подолу). Воедно, правилната хидратација може да го намали ризикот од несакани ефекти предизвикани од активности како вежбање или изложеност на топло време (види дел 4.8).



Олигохидроза

Олигохидроза (намалаено потење) е забележано при употреба на топирамат. Намалено потење и хипертермија (зголемување на телесната температура) може да се појави посебно кај млади деца кои се изложени на висока надворешна температура.

Пореметувања на расположението/депресија

Во текот на терапијата со топирамат е забележана зголемена инциденца на пореметувања на расположението и депресија.

Самоубиство/самоубиствени мисли

Самоубиствени мисли и однесување биле пријавени кај пациенти третирани со антиепилептични лекарства за повеќе индикации. Мета-анализа на рандомизирани плацебо-контролирани студии на антиепилептични лекови покажала намален ризик за самоубиствени намери и однесување. Не е познат механизмот за оваа појава и постоечките податоци не исклучуваат можност за зголемен ризик за топираматот.

Во двојно заслепени клинички студии, настани поврзани со самоубиство (CPEs) (самоубиствени мисли, обид за самоубиство и самоубиство) се појавувале со честота 0,5 % кај пациенти третирани со топирамат (46 од 8652 пациенти кои го примале лекот) што би било околу 3 пати повеќе од тие што примале плацебо (0,15%; 8 од 4045 пациенти третирани).

Поради ова пациентите мора да бидат нагледувани за знаци како што се самоубиствени мисли и однесување и треба да се размисли за соодветен третман. Пациентите и нивните блиски треба да се советуваат да побараат медицински совет доколку забележат вакви знаци во своето однесување.

Нефролитијаза

Некои пациенти, особено тие со predisпозиција за нефролитијаза, може да имаат зголемен ризик за формирање на бубрежни камења и симптоми како ренални колики, или болка во слабините.

Ризик фактори за нефролитијаза се претходно постоење на камења во бубрег, фамилијарна историја на ова заболување и хиперкалциурија. Ниеден од овие фактори не може со сигурност да предвиди формирање на камен за време на третман со топирамат. Треба да се внимава дали пациентот прима и други лекарства кои се асоцирани со нефролитијаза.

Намалена бубрежна функција

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција ($CL_{cr} \leq 70 \text{ mL/min}$) топирамат треба да се администрира претпазливо бидејќи настанува намалување на



плазматскиот и реналниот клиренс на топирамат. За специфичен начин на дозирање кај пациенти со намалена ренална функција, види дел 4.2.

Намалена хепатална функција

Кај пациенти со оштетен црн дроб, топирамат треба да се администрира со претпазливост бидејќи клиренсот на топираматот може да биде намален.

Акутна миопија и глауком на секундарно затворање на агол

Кај пациенти кои примаат топирамат е пријавен синдром кој се состои од акутна миопија со секундарен глауком на затворен агол. Симптомите се опишуваат како намалена острина на видот или /и болка во окото. Офталмолошките наоди вклучуваат билатерална миопија, стеснување на предна комора, хиперемија (црвенило) и покачен интраокуларен притисок. Со или без мидријаза. Овој синдром може да биде придружен и со супрацилијарна ефузија, што резултира со предно поместување на леќата и ирисот, со секундарен глауком на затворен агол. Симптомите вообичаено се јавуваат во тек на 1 месец од иницирањето на терапијата со топирамат. За разлика од примарниот глауком со тесен агол, кој е редок на возраст до 40 години, секундарниот глауком на затворен агол поврзан со топирамат е пријавен и кај педијатриски пациенти и кај возрасни. Третманот вклучува што побрз прекин на терапијата со топирамат и преземање на мерки за намалување на интраокуларниот притисок. Овие мерки најчесто доведуваат до намалување на интраокуларниот притисок.

Зголемениот интраокуларен притисок од било која етиологија, доколку се остави нелекуван, може да доведе до сериозни последици, меѓу кои трајно оштетување на видот.

Треба да се одреди дали пациент со историја на очно заболување треба да се лекува со топирамат.

Нарушувања на вид

Пријавени се нарушувања на видот кај пациенти кои примаат топирамат, независно од покачениот интраокуларен притисок. Во клинички студии, во повеќето случаи овој ефект е реверзибилен по прекин на терапијата со топирамат. Ако дојде до нарушувања на видот за време на третманот со топирамат, треба да се прекине со терапијата.

Метаболна ацидоза

Хиперхлоремична, метаболна ацидоза со неанјонски процеп (т.е. намалени серумски бикарбонати под нормалниот референтен распон во отсуство на респираторна алкалоза) е поврзана со третман со топирамат. Ова намалување на серумските бикарбонати се должи на инхибиторниот ефект на топирамат врз реналната карбоанхидраза. Генерално снижувањето на карбонатите се јавува рано во текот на третманот, иако може да се јави во било кое време на



третманот. Овие намалувања се благи до умерени (кај возрасни во просек намалувањето е од 4 mmol/l при дози од 100 mg на ден или поголемо и кај педијатриски пациенти приближно 6 mg/kg/дневно). Ретко, пациентите имале снижувања на вредностите под 10 mmol/l. Состојби или терапии кои predisponираат ацидоза (како што се бубрежни заболувања, респираторни пореметувања, статус епилептикус, дијареа, оперативен зафат, кетогена диета или некои дроги) може да бидат адитивни кон ефектите на топирамат врз намалувањето на бикарбонатите.

Хроничната метаболна ацидоза го зголемува ризикот од формирање на камења во бубрезите (калцификати) и може да доведе до остеопенија.

Хроничната метаболна ацидоза кај педијатриски пациенти може да ја намали стапката на раст. Ефектот на топираматот на растот и развитокот на коските не е систематски изучуван кај педијатриска и возрасна популација.

Зависно од постоечката состојба, се препорачува соодветна евалуација која вклучува испитување на нивоата на серумските бикарбонати при терапија со топирамат. Доколку се развие или има симптоми (пр. Kussmaul-ово длабоко дишење, диспнеа, анорексија, гадење, повраќање, прекумерен замор, тахикардија или аритмија), кои укажуваат на метаболна ацидоза, се препорачува мерење на нивото на бикарбонати. Ако метаболна ацидоза се развие и опстојува, треба да се смета на намалување на дозата или прекин на топирамат (со постепено намалување).

Топирамат треба да се користи претпазливо кај пациенти со состојби или терапии кои претставуваат ризик фактор за појава на метаболна ацидоза.

Нарушување на когнитивните функции

Когнитивното нарушување при епилепсија е мултифакторијално и може да последица од болеста или од антиепилептичниот третман. Постојат податоци во литературата за оштетување на когнитивните функции кај возрасни пациенти кои биле на третман со топирамат и поради што било потребно да се намали дозата или да се прекине третманот. Меѓутоа, студиите за когнитивен исход кај деца третирани со топирамат се недоволни и потребни се дополнителни податоци.

Додатоци во исхраната

Кај некои пациенти може да се јави губиток на телесната тежина при третман со топирамат. Се препорачува пациентите на третман со топирамат да бидат следени за губиток на телесната тежина. Треба да се размисли за засилена исхрана доколку пациентот губи тежина додека прима топирамат.

Интолеранција на лактоза



Таблетите ТОПАМАКС® содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни болести како што е нетолеранција на галактоза, недостаток на Lарр лактаза или глюкозно-галактозна малапсорпција не смеат да го примаат лекот.

4.5. Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција

Ефектот на ТОПАМАКС® врз други антиепилептични лекови

Додавањето на ТОПАМАКС® кон други АЕЛ (фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, фенобарбитал, примидон) нема клинички сигнификантен ефект врз нивните стабилизирани плазматски концентрации, освен кај некои пациенти каде додавањето на ТОПАМАКС® кон фенитоин може да резултира со покачување на концентрациите на фенитоин во плазмата. Тоа значи дека во ваков случај треба внимателно да се следат нивоата на фенитоин во плазмата. Ова веројатно се должи на инхибицијата на специфична ензимска полиморфна изоформа (CYP2C19). Последователно, кај секој пациент кој прима фенитоин и покажува клинички знаци или симптоми на токсичитет треба внимателно да се следат нивоата на фенитоин.

Една студија која ги проучуваше фармакокинетските интеракции кај пациенти со епилепсија, покажа дека додавањето на топирамат кон ламотригин нема ефект врз стабилните плазматски нивоа на ламотригин кај дози на топирамат од 100 до 400 mg/дневно. Исто така, немало промена во стабилните концентрации на топирамат за време, или по прекин на третманот со ламотригин (средна доза 327 mg/дневно).

Топирамат го инхибира ензимот CYP 2C19 и може да интерферира со други супстанции кои се метаболизираат преку овој ензим (пр. дијазепам, имипрамин, моклобемид, прогванил, омепразол).

Ефект на други антиепилептици врз ТОПАМАКС®

Фенитоинот и карбамазепинот ги намалуваат стабилните плазматски концентрации на топираматот. Додавањето или исклучувањето на фенитоин или карбамазепин кон терапијата со ТОПАМАКС® може да бара прилагодување на дозата на ТОПАМАКС®. Ова треба да се стори преку титрирање на клиничкиот ефект. Додавањето или исклучувањето на валпроична киселина не предизвикува клинички сигнификантна промена во плазма концентрациите на топирамат и поради тоа не е потребна промена во дозата на топираматот. Резултатите на овие интеракции се сумирани во следната табела

Кoadминистриран АЕЛ	КОНЦЕНТРАЦИЈА НА АЕЛ	Концентрација на ТОПОМАКС
---------------------	-----------------------------	------------------------------

Фенитоин

↔**

↓



Карбамазепин (КБЗ)	↔	↓
Валпроична киселина	↔	↔
Ламотригин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НП
Примидон	↔	НП

-
- ↔ = Без ефект врз плазматската концентрација (промена $\leq 15\%$);
 ** = Плазматската концентрација се покачува кај поединечни пациенти;
 ↓ = Плазматската концентрација се намалува;
 НП = Не е проучено;
 АЕЛ = Антиепилептичен лек;

Интеракции со други лекови

Дигоксин

Во студија со единечни дози, регијата под кривата на плазматски концентрација (AUC) на серумски дигоксин се намали за 12% при придружна апликација на ТОПАМАКС®. Клиничкото значење на оваа опсервација не е востановено. Кога ТОПАМАКС® ќе се додаде или одзеде кај пациенти на терапија со дигоксин, потребно е да се внимава на рутинскиот мониторинг на серумскиот дигоксин.

ЦНС депресиви

Истовременото земање на ТОПАМАКС® со алкохол или други ЦНС депресанти не било испитувано во клинички студии. Се препорачува да не се употребува топирамат во комбинација со алкохол или други ЦНС депресанти.

Кантарион (Hypericum perforatum)

При истовремена администрација на кантарион и топирамат може да се забележи ризик од намалување на плазматските концентрации што резултира со губење на ефикасноста. Не постојат клинички податоци за процена на оваа можна интеракција.

Орални контрацептиви

Во фармакокинетска студија на интеракција на здрави доброволци со придружна администрација на комбиниран орален контрацептив кој содржи 1 mg норетиндрон (NET) плус 35 µg етинил естрадиол (ЕЕ), ТОПАМАКС® даден во отсуство на други лекови во дози од 50 до 200 mg/ден не бил поврзан со статистички значајни промени на средната изложеност (AUC) на било која компонента од оралниот контрацептив. Во друга студија, изложеноста кон ЕЕ била статистички сигнификантно намалена при дози од 200, 400 и 800 mg/ден (18%, 21%, односно 30%, соодветно) даден како дополнителна терапија кај пациенти со епилепсија кои примале валпроична киселина. Во двете студии, ТОПАМАКС® (50 до 200 mg/ден кај здрави доброволци и 200-800 mg/ден кај



пациенти со епилепсија) не влијаат врз изложеноста кон NET. Иако постоело дозно-зависно намалување на изложеноста кон ЕЕ при дози од 200-800 mg/ден (кај пациенти со епилепсија), не постоела значајна дозно-зависна промена во изложеноста кон ЕЕ при дози од 50-200 mg/ден (кај здрави доброволци). Клиничкото значење на овие забележани промени не е познато. Треба да се земе предвид можноста од намалена контрацептивна ефикасност и зголемено пробивно крварење кај пациентки кои земаат комбинирани орални контрацептиви заедно со ТОПАМАКС®. Пациентките кои примаат орални контрацептиви кои содржат естроген треба да ги пријавуваат сите промени во типот на крварење. Контрацептивната ефикасност може да биде намалена дури и при непостоење на пробивно крварење.

Литиум

Кај здрави доброволци забележана е редукција (18% за AUC) на системската изложеност на литиум во текот на комбинираната апликација со топирамат од 200 mg на ден. Кај пациенти со биполарно растројство, фармакокинетиката на литиум не била променета во текот на третманот со топирамат од 200 mg на ден. Сепак забележано е покачување на системската изложеност (26% за AUC) по земањето на топирамат во дози од 600 mg на ден. Нивоата на литиум треба да се следат при комбинација со топирамат.

Рисперидон

Студиите за лек-лек интеракции спроведени под услови на единечна доза кај здрави доброволци и услови на повеќекратни дози кај пациенти со биполарно растројство покажале слични резултати. При истовремена администрација со топирамат во покачувачки дози од 100, 250 и 400 mg/ден, се јавила редукција на системската изложеност (16%, односно 33% за AUC во стабилна состојба при дози од 250, односно 400 mg/ден) кон рисперидон (даден во дози од 1 до 6 mg/ден). Меѓутоа, разликата во AUC за вкупната активна компонента не била статистички значајна. Забележани се минимални промени во фармакокинетиката на вкупната активна компонента (рисперидон плус 9-хидроксирисперидон), а притоа не се забележани промени во 9-хидроксирисперидон. Не постоеле значителни промени во системската изложеност кон вкупната активна компонента на рисперидон, ниту кон топирамат. Кога топирамат се додавал кон постоечка терапија со рисперидон (1 до 6 mg/ден), почесто се пријавувале несакани реакции отколку пред воведувањето на топирамат (250-400 mg/ден) (90%, односно 54%). Најчесто пријавени несакани реакции при додавање на топирамат кон рисперидон се: сомноленција (27% и 12%), парестезија (22% и 0%) и наузеа (18% и 9% соодветно).

Хидрохлортиазид (HCTZ)

Во една студија за лек-лек интеракција спроведена на здрави доброволци, била испитувана рамнотежната состојба на HCTZ (25 mg на 24h) и топирамат (96 mg на 12h) кога е даден поединечно и заедно. Резултатите на оваа студија



покажуваат дека C_{max} на топираматот бил зголемен за 27% и AUC се зголемил за 29% кога HCTZ бил додаден на топираматот. Клиничкото значење на оваа промена не е познато. Додавањето на HCTZ кон терапијата со топирамат може да предизвика потреба за прилагодување на дозата на топирамат. Фармакокинетската рамнотежа на HCTZ не била под значајно влијание од заедничка администрација со топирамат. Лабораториските резултати покажуваат намалување на серумскиот калиум по администрација на топирамат или HCTZ. Ова намалување било поголемо кога овие два лека биле администрирани заедно.

Метформин

Била спроведена студија за лек-лек интеракција кај здрави доброволци во која е испитана фармакокинетиката во состојба на рамнотежа на метформин и топирамат во плазмата при користење само на метформин и метформин во комбинација со топирамат. Резултатите од оваа студија покажуваат дека средната C_{max} и средната AUC_{0-12h} на метформин се покачени за 18%, односно 25%, додека средниот CL/F е намален за 20% кога метформин се дава заедно со топирамат. Топираматот не влијаел на t_{max} на метформин. Клиничкото значење на ефектот на топирамат врз фармакокинетиката на метформин е нејасно. Се чини дека оралниот плазма клиренс на топирамат е намален при апликација на метформин. Обемот на промените во клиренсот е непознат. Клиничкото значење на ефектот на метформин врз фармакокинетиката на топирамат не е јасна.

Кога ТОПАМАКС® се додава или се прекинува кај пациенти кои примаат терапија со метформин, внимателно треба да се следи состојбата со нивното дијабетично заболување.

Пиоглитазон

Спроведена е студија за лек-лек интеракција кај здрави доброволци во која е испитана фармакокинетиката во состојба на рамнотежа на топирамат и пиоглитазон дадени заедно. Забележано е 15% намалување на $AUC_{t,ss}$ без промени на $C_{max,ss}$. Овој наод не е статистички значаен. Освен тоа, забележано е 13% до 16% намалување на $C_{max,ss}$ односно $AUC_{t,ss}$ на активниот хидроксимаболит како и 60% намалување на C_{max} и $AUC_{t,ss}$ на активниот кетометаболит. Клиничкото значење на овие наоди не е познато. Кога ТОПАМАКС® ќе се додаде кон пиоглитазон, или пиоглитазон ќе се додаде кон ТОПАМАКС®, треба внимателно да се следи состојбата на дијабетичното заболување кај пациентите.

Глибурид

Спроведена е студија за лек-лек интеракција кај пациенти со дијабет тип 2 која ги испита стабилните фармакокинетички на глибенкламид (5 mg/ден) како единечна терапија и во комбинација со топирамат (150 mg/ден). Било забележано намалување од 25% во AUC_{24} на глибенкламид за време на



администрација на топирамат. Системската експозиција на активните метаболити, 4 транс-хидрокси-глибурид(M1) и 3-цис-хидроксиглибурид (M2), исто така биле намалени за 13% и 15%. Фармакокинетиката во состојба на рамнотежа на топираматот не била променета од администрацијата на глибурид.

Кога топираматот се додава на терапија со глибурид или обратно, треба да внимателно да се следи состојбата на дијабетичното заболување.

Други форми на интеракции

Лекови кои предиспонираат кон нефролитијаза

ТОПАМАКС® кога ќе се даде со други лекови кои предиспонираат нефролитијаза, може да го зголемат ризикот за нефролитијаза. Овие лекови, додека се прима ТОПАМАКС®, треба да се избегнуваат бидејќи може да создадат физиолошки услови кои ќе го зголемат ризикот за создавање на бубрежни камења.

Валпроична киселина

Комбинираното давање на топирамат со валпроична киселина е поврзано со хиперамонерија со или без енцефалопатија кај пациенти кои добро ги толерирале двата лека поединечно. Во повеќето случаи, симптомите и знаците се повлекуваат по прекиот од еден на лековите. Ова несакано дејство не се должи на фармакокинетска интеракција. Не е најдена поврзаност на хиперамонеријата со топирамат монотерапија или истовремено третман со други антиепилептици.

Хипотермија, дефинирана како состојба на несакано опаѓање на телесната температура на $< 35^{\circ}\text{C}$, била пријавена при комбинирана употреба на топирамат со валпроична киселина (ВК), со или без појава на хиперамонерија. Овие несакани реакции кај пациенти кои користат комбинирана терапија на топирамат и валпроична киселина може да се појават по започнување со употреба на топирамат или по зголемување на неговата дневна доза.

Дополнителни студии за фармакокинетски интеракции

Спроведени се клинички студии за иследување на можните фармакокинетски интеракции меѓу топирамат и другите лекови. Промените во C_{max} или AUC како резултат на интеракциите се набројани подолу. Втората колона (концентрација на придружниот лек) опишува што се случува со концентрацијата на придружниот лек набројан во првата колона по додавањето на топирамат. Третата колона (концентрација на топирамат) опишува како заедничката апликација на лекот набројан во првата колона ја модифицира концентрацијата на топирамат.



Приказ на резултатите од дополнителните студии за фармакокинетски медикаментозни интеракции

Придружен лек	Концентрација на придружниот лек	Концентрација на топирамат ^a
Амитриптилин	↔20% покачување на C_{max} и AUC на метаболитот на нортриптилин	НП
Дихидроерготамин (Орален и супкутан)	↔	↔
Халоперидол	↔31% покачување на AUC на редуцираниот метаболит	НП
Пропранолол	↔17% покачување на C_{max} за 4-ОН пропранолол (ТПМ 50mg 1X12 h)	9% и 16% покачување на C_{max} , 9% и 17% покачување AUC (40 и 80 mg пропранолол 1X12 h)
Суматриптан (орален и супкутан)	↔	НП
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% намалување на AUC на дилтиазем и 18% намалување на DEA, и ↔ за DEM	20% покачување на AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16% покачување AUC (ТПМ 50mg q12h) ^b	↔

^a = % вредности се промени во средните терапевтски C_{max} или AUC во споредба со монотерапија

↔ = нема ефект врз C_{max} и AUC (< 15% промена) на матичната состојка

НП = не е проучено

*DEA= des acetyl diltiazem, DEM= N-demethyl diltiazem

^b = AUC на флунаризин се покачи 14% кај испитаници кои земаа само флунаризин. Зголемената експозиција може да биде резултат на акумулацијата при постигањето на стабилна состојба.



4.6. Употреба во тек на плодност, бременост и доење

Бременост

Ризик поврзан со епилепсија и антиепилептичните лекови

На жени кои се во фертилна возраст треба да им се даде совет од специјалист. Кога жената планира да остане бремена треба да се разгледа потребата од третман со антиепилептични лекови. Кај жени кои се третираат за епилепсија треба да се избегнува ненадеен прекин на терапијата со антиепилептичните лекови, бидејќи тоа може да доведе до напади кои може да доведат до сериозни последици за жената и за детето. Се претпочита монотерапија кога е можно, бидејќи терапијата со повеќе антиепилептични лекови може да се поврзе со повисок ризик од конгенитални малформации, за разлика од монотерапијата, во зависност од антиепилептичните лекови.

Ризик поврзан со топирамат

Топирамат бил тератоген кај глувци, стаорци и зајаци (види дел 5.3). Кај стаорци топирамат ја преминува плаценталната бариера.

Клиничките податоци од регистрите за бременост покажуваат дека доенчиња изложени кон монотерапија со топирамат имаат:

- Зголемен ризик од конгенитални малформации (особено зајачка усна/непце, хипоспадии и аномалии на различни органски системи) по изложување во првиот триместар. Податоците од Северноамериканскиот регистар на бременост при антиепилептична терапија покажале приближно 3 пати повисока честота на мајорни конгенитални малформации, споредено со референтната група која не примала антиепилептичен лек. Дополнително, податоци од други студии покажуваат дека, во споредба со монотерапија, постои зголемен ризик од тератогени ефекти поврзани со употребата на антиепилептични лекови во комбинирана терапија.
- постоела повисока преваленца на ниска родилна тежина (<2500 грама) споредено со референтната група.
- Зголемена преваленца на ниска тежина за гестациската возраст (SGA; дефинирано како родилна тежина под 10тиот перцентил, поправен за нивната гестациска возраст, поделено по пол). Долгорочните последици од овие наоди не може да се одредат.

Се препорачува жените кои се во фертилна возраст да користат високо ефективна контрацепција (види дел 4.5) и да разгледаат и други тераписки опции.

Индикација епилепсија



Се препорачува да се земат во предвид алтернативни терапевтски опции кај жени во фертилна возраст. Ако топирамат се користи кај жени во фертилна возраст се препорачува употреба на високо ефективна контрацепција (види дел 4.5), и жените треба целосно да бидат информирани за познатите ризици во бременоста од неконтролирана епилепсија, и за можните ризици на медицинскиот производ врз фетусот. Доколку жената планира бременост, се препорачува претходно советување со цел повторно да се процени третманот, и да се разгледаат други терапевтски опции. Во случај на администрација во првиот триместар потребно е внимателно пренатално следење.

Индикација профилакса на мигрена

Топирамат е контраиндициран при бременост, како и кај жени во фертилна возраст кои не користат високо ефективна метода за контрацепција (види дел 4.3 и 4.5).

Доење

Студиите на животни покажаа дека топирамат се излучува во млекото. Излучувањето на топирамат во хуманото млеко не е испитано во контролирани студии. Некои опсервации кај пациентките упатуваат на обемно излучување на топирамат во хуманото млеко. Бидејќи многу лекови се излучуваат во хуманото млеко, треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине лекот, земајќи го во предвид значењето на лекот за мајката (дел 4.4).

Плодност

Студии на животни не покажуваат оштетување од топирамат при фертилност (види дел 5.3). Ефектот на топирамат врз хуманата фертилност не е потврден.

4.7. Ефекти врз способноста за управување со возило или машина

ТОПАМАКС® има мали до умерени влијанија врз способноста за возење и управување со машини. Топирамат делува врз централниот нервен систем и може да предизвика поспаност, вртоглавица и други слични симптоми. Може да се јават пореметувања на видот и заматен вид. Овие несакани реакции може да бидат опасни кај пациентите кои управуваат со возило или со машини, особено додека не се утврди индивидуалното искуство на пациентот со лекот.

4.8. Несакани ефекти

Безбедноста на топирамат е проценета од клиничка база на податоци која се состои од 4111 пациенти (3182 на топирамаат и 929 на плацебо) кои учествувале во 20 двојно-слепи студии и 2847 пациенти кои учествувале во 34 отворени студии, и тоа за топирамат како дополнителна терапија кај примарно генерализирани тонично-клонични напади, парцијални напади, напади поврзани со синдромот на Lennox-Gastaut, монотерапија кај



новодијагностицирана или скорешно дијагностицирана епилепсија и профилакса на мигрена. Повеќето од несаканите реакции биле благи до умерени по тежина. Несаканите реакции идентификувани во клиничките студии и пострегистрациското искуство (индицирано со знакот *) се наведени според честотата во клиничките студии во Табела 1. Именуваните честоти се според следново:

Многу чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$

Не толку чести $\geq 1/1000$ и $< 1/100$

Ретки $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$

Непознато не може да се процени од достапните податоци

Најчестите несакани реакции (оние со честота од $>5\%$ и поголема од онаа забележана со плацебо во најмалку 1 индикација во двојно-заслепените контролирани студии со топирамат) се: анорексија, намален апетит, брадифренија, депресија, растројство на јазично изразување, несоница, абнормална координација, пореметување во вниманието, вртоглавица, дизартрија, дисгеузија, хипоестезија, летаргија, нарушена меморија, нистагмус, парестезија, сомноленција, тремор, диплопија, заматен вид, дијареа, наузеа, малаксаност, иритабилност и намалена телесна тежина.

Табела 1: Несакани реакции од топирамат

Органски систем	Многу често	Често	Неретко	Ретко	Непознато
Инфекции и инфестации	Назо-фарингит*				
Растројства на крвта и лимфниот систем		Анемија	Леукопенија, тромбоцитопенија, лимфаденопатија, еозинофилија	Неутропенија*	
Растројства на имуниот систем		Хипер-сензитивност			Алергиск и едем*,
Метаболни и нутрициони растројства		Анорексија, намален апетит	Метаболна ацидоза, хипокалемија, зголемен апетит, полидипсија	Хипер-хлоремична ацидоза	



Психијатриски растројства	Депресија	Брадифренија, несоница, растројство на јазично изразување, анксиозност, состојба на конфузност, дезориентација , агresiја, променето расположение, агитација, депресивно расположение, бес, абнормално однесување	Суицидални идеи, обид за суицид, халуцинации , психотично растројство, аудиторни визуелни халуцинации , апатија, недостаток на спонтан говор, нарушен сон, лабилен афект, намалено либидо, немир, плачење, дисфемија, еуфорично расположен ие, параноја, персевераци ја, паничен напад, насолзувањ е, растројство во читањето, иницијална несоница, затапен афект, абнормално мислење, губиток на либидо, летаргија, средна несоница, раздражливо ст, рано будење, панична реакција, покачено расположен ие	Манија, панично растројство , чувство на очај*, хипоманија	
------------------------------	-----------	--	--	---	--



Растројства на нервниот систем	Парестезија, сомноленција, вртоглавица	Пореметено внимание, влошена меморија, амнезија, когнитивно растројство, ментално нарушување, влошени психомоторни вештини, конвулзии, абнормална координација, тремор, летаргија, хипестезија, нистагмус, дисгезија, нарушена рамнотежа, дизартрија, интенционен тремор, седација	Намалено ниво на свест, grand mal конвулзии, скотоми, комплексни парцијални напади, нарушен говор, психомоторна хипер-активност, синкопа, нарушен сензориум, лигавење, хиперсомнија, афазија, репетитивен говор, хипокинезија, дискинезија, постурална вртоглавица, неквалитетно спиење, чувство на печење, губиток на сензориум, паросмија, церебеларен синдром, дисестезија, хипогеузија, ступор, неспретност, аура, агезија, дисграфија, дисфазија, периферна невропатија, пресинкопа, дистонија, формикација	Апраксија, нарушен 24 часовен животен ритам, нарушен ритам на спиење, хиперестезија, хипоосмија, аносмија, есенцијален тремор, акинезија, отсуство на одговор кон стимули	
--------------------------------	--	--	--	---	--



Растројства на видот		Заматен вид, диплопија, пореметен вид	Намалена острина на вид, скотоми, миопија*, абнормална сензација во окото*, суво око, фотофобија, блефароспазам, зголемено солзење, фотопсија, мидријаза, презбиопија	Унилатерално слепило, транзиторно слепило, глауком, пореметен акомодациј, променета перцепција на визуелна длабочина, сцинтилирачки скотоми, едем на очен капак*, ноќно слепило, амблиопија	Глауком на затворен агол*, макулопатија*, растројство на очно движење*
Нарушувања на увото и лавиринтот		Вертиго, тинитус, болка во уво	Глувост, унилатерална глувост, невросензорна глувост, нелагодност во увото, нарушен слух		
Срцеви нарушувања			Брадикардија, синус брадикардија, палпитации		
Васкуларни нарушувања			Хипотензија, ортостатска хипотензија, црвенило, топли бранови	Феномен на Raynaud	



Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		Диспнеја, епистакса, назална конгестија, ринореа, кашлица*	Егзерциона диспнеа, хиперсекре ија на параназални синуси, дисфонија		
Гастроинтестин ални нарушувања	Наузеа, дијареа	Повраќање, опстипација, болка во горен абдомен, диспепсија, абдоминална болка, сува уста, желудечна нелагодност, орална парестезија, гастрит, абдоминална нелагодност	Панкреатит, флатуленциј , гастро- езофагеалн а рефлуксна болест, болка во долен абдомен, орална хипоестезија , гингивално крвавење, абдоминалн а дистензија, епигастричн а нелагодност, абдоминалн а пречувстви- телност, хиперсекре ија на плунка, орална болка, одор на здив, глосодинија		
Хепатобилијарн и нарушувања				Хепатит, хепатална слабост	



Нарушувања на кожа и поткожно ткиво		Алопеција, осип, пруритус	Анхидроза, лицева хипоестезија, уртикарија, еритем, прурит, генерализиран макуларен осип, дисколорација на кожа, алергиски дерматит, оток на лице	Синдром на Stevens-Johnson*, еритема мултиформе*, абнормален мирис на кожа, периорбитален едем*, локализирана уртикарија	Токсична епидермална некролиза*
Нарушувања на мускулоскелетно и сврзно ткиво		Артралгија, мускулни спазми, мијалгија, мускулни контракции, мускулна слабост, мускулоскелетна болка во градите	Оток на зглобови*, мускулоскелетна крутост, болка во страна, мускулна слабост	Нелагодност во екстремитетите*	
Ренални и уринарни нарушувања		Нефролитијаза, полакизурија, дизурија	Уринарен калкулус, уринарна инконтиненција, хематурија, инконтиненција, итност при мокрење, ренална колика, ренална болка	Уретерален калкулус, ренална тубуларна ацидоза*	
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките			Еректилна дисфункција, сексуална дисфункција		

Општи нарушувања и состојби на местото на апликација	Слабост	Пирексија, астенија, иритабилност, пореметен од, општо чувствуво на нелагодност, слабост	Хипертермиј , жед, симптоми слични на оние како кај а грип*, млитавост, периферно студенило, чувство на опијанетост, раздражливо ст	Фацијален едем, калциноза	
Испитувања	Намалена телесна тежина	Зголемена телесна тежина*	Кристали во урина, абнормален тест на одеене во пар, намалени леукоцити, покачени хепатални ензими	Намалени бикарбонат и во крв	
Социјални особености			Потешкотии во учењето		

*идентификувани како НРи од пострегистрациски спонтани пријави. Честотата им е пресметана преку податоци од клиничките студии

Педијатриска популација

Несакани реакции кои се пријавени почесто ($\geq$ двојно) кај деца отколку кај возрасни во двојно-слепите контролирани студии се:

- намален апетит,
- зголемен апетит,
- хиперхлоремична ацидоза,
- хипокалемија,
- несоодветно однесување,
- агресија,
- апатија,
- иницијална несоница,
- суицидални намери,
- нарушено на внимание,
- летаргија,
- растројство на циркадијалниот ритам на спиење,
- сон со лош квалитет,
- зголемена лакримација,
- синус брадикардија,



- чувствуво на нелагодност и
- пореметен од.

Несакани реакции кои биле пријавени кај деца но не и кај возрасни во двојно-слепите студии се:

- еозинофилија,
- психомоторна хиперактивност,
- вертиго (вртоглавица),
- повраќање,
- хипертермија,
- пирексија (зголемена телесна температура)
- потешкотии во учењето.

Пријавување на суспектни несакани реакции

После авторизација на лекот значајно е известување за сомнежи за несакани реакции. Ова овозможува континуирано следење на корист/ризик балансот на лекот. Здравствените работници треба да ги пријават очекуваните несакани реакции до Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија.

4.9. Предозирање

Знаци и симптоми

Пријавени се предозирања со топирамат. Знаци и симптоми биле следните: конвулзии, поспаност, пореметување на говорот, заматен вид, диплопија, влошена ментална активност, летаргија, пореметување на координација, ступор, хипотензија, стомачни болки, агитација, вртоглавица и депресија. Клинички последици не биле сериозни кај најголем број на случаите, но биле пријавени смртни случаи по предозирање со повеќе лекови вклучувајќи топирамат.

Предозирањето со топирамат може да резултира со сериозна метаболна ацидоза (види дел 4.4).

Третман

Кај акутно труење со топирамат, доколку поминало кратко време од внесувањето на лекот, треба да се направи лаважа на желудникот или да се индуцира повраќање. Активниот јаглен го апсорбира топираматот *in vitro*. Третманот треба да е соодветно поддржан и пациентот да е добро хидриран. Хемодијализата се покажала како ефективен начин за отстранување на топираматот од телото.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ



5.1. Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: антиепилептици, други антиепилептици, антимигренозни препарати, АТС код: N03AX11.

Топирамат е класифициран како сулфамат-супституиран моносахарид. Точниот механизам на топирамат против напади и профилакса на мигрена е непознат. Електро физиолошките и биохемиските испитувања врз култура на неврони открија три својства кои можат да придонесуваат за антиепилептичната ефикасност на топирамат.

Топирамат ги блокира акционите потенцијали предизвикувани преку постојана деполаризација, што сугерира постоење на блокирачко дејство на натриумовите канали. Топирамат ја зголемува фреквенцијата со која γ -амино бутират (ГАБА) ги активира ГАБА_a рецепторите и ја засилува способноста на ГАБА да индуцира проток на хлоридни јони во невроните, што сугерира дека топирамат ја потенцира активноста на овој инхибиторен невротрансмитер.

Овој ефект не беше блокиран од флумазенил, кој е бензодијазепински антагонист, ниту пак топирамат го зголеми времетраењето на отворање на каналите, што го разликува топирамат од барбитуратите кои ги модулираат ГАБА_a рецепторите.

Со оглед на тоа дека антиепилептичниот ефект на топирамат значително се разликува од оној на бензодијазепините, тој може да го модулира бензодијазепин-нечувствителниот под-тип на ГАБА_a рецептор. Топирамат ја антагонизира способноста на каинат да го активира каинат/AMPA суптипот на екситаторен аминокиселински (глутаматен) рецептор, но немаше ефект врз активноста на N-methyl-D-aspartate (NMDA) на NMDA суптипот на рецептор. Овие ефекти на топирамат се зависни од концентрацијата во распон од 1 μ M до 200 μ M, а минимална активност е забележана на 1 μ M до 10 μ M.

Исто така, топирамат инхибира некои од изоензимите на јаглородната анхидраза. Овој фармаколошки ефект е многу послаб од оној на ацетазоламид, кој е познат како инхибитор на јаглородна анхидраза и се смета дека нема поголема улога во антиепилептичното дејство на топирамат.

Во студии на животни, топирамат покажува антиконвулзивно дејство кај тестови на максимален електрошоков напад (MES) кај стаорци и глувци и е ефективен во моделите на епилепсија кај глодари, во кои спаѓаат тонични и налик-на-апсанс напади кај спонтан епилептичен стаорес (SER) и тонични и клонични напади индуцирани кај стаорци преку киндлинг на амигдалите или преку глобална исхемија. Топирамат е слабо ефективен во блокирањето на клоничните напади индуцирани преку антагонистот на ГАБА_a рецепторите, пентилентетразол.

Студиите кај глувци кои примале комбинирана терапија на топирамат со карбамазепин или фенобарбитон покажале синргистично антиконвулзивно дејство, додека комбинацијата со фенитоин покажа адитивно антиконвулзивно



дејство. Во добро контролирани студии на дополнителна терапија, не е најдена корелација меѓу најниските плазма концентрации на топирамат и неговата клиничка ефикасност. Не се најдени докази за постоење на толеранција кај луѓе.

Апсенс напади

Две студии биле направени со деца на возраст од 4-11 години (CAPSS-326 и TOPAMAT-ABS-001). Едната вклучувала 5 деца а другата 12 деца, пред да биде прекината поради недостаток на терапевтски одговор. Дозите кои биле користени во овие студии се до 12mg/kg во студијата TOPAMAT-ABS-001 и максималната не помалку од 9mg/kg дневно или 400 mg дневно во студијата CAPSS-326. Овие студии не обезбедуваат доволно докази за да се донесе заклучок за ефикасноста или безбедноста во педијатриската популација.

5.2. Фармакокинетски особини

Фармакокинетскиот профил на топирамат, спореден со останатите антиепилептици, покажува долг полу-живот во плазмата, линеарна фармакокинетика, предоминантно ренален клиренс, отсуство на значајно врзување со протеини и непостоење на клинички релевантни активни метаболити.

Топирамат не е потентен индуктор на метаболизирачки ензими, може да се администрира без оглед на оброците, а рутинското следење на плазма концентрациите не е неопходно. Во клиничките студии не постои конзистентна поврзаност меѓу плазма концентрациите и ефикасноста или несаканите ефекти.

Апсорпција

Топирамат се апсорбира брзо и добро. По оралното земање на 100 mg топирамат од страна на здрави субјекти, средната највисока концентрација во плазмата (C_{max}) од 1.5 $\mu\text{g/ml}$ е постигната за 2-3 часа (T_{max}).

Според губењето на радиоактивноста во урината, средниот обем на апсорпција на 100 mg орална доза од ^{14}C -топирамат била најмалку 81%. Храната не покажала значаен клинички ефект врз биорасположивоста на топирамат.

Дистрибуција

За плазматските протеини се врзуваат 13-17% топирамат. Најдено е место со низок капацитет за врзување на топирамат во/на еритроцитите кое е сатурабилно при плазма концентрации над 4 $\mu\text{g/ml}$. Волуменот на дистрибуција варира во зависност од дозата. Средниот волумен на дистрибуција бил 0.80 до 0.55 l/kg за единечна доза во опсег од 100 до 1200 mg. Различниот пол има влијание врз волуменот на дистрибуција, а вредностите кај жени се околу 50%.



од оние за мажи. Ова се припишува на повисокиот процент на масно ткиво кај женските пациенти и е без клиничко значење.

Метаболизам

Топирамат нема обемен метаболизам (~20%) кај здрави доброволци. Топирамат е метаболизиран до 50% кај пациенти кои примаат конкомитантни антиепилептични лекарства кои се познати индуктори на ензими кои метаболизираат лекови. Биле формирани преку хидроксилација, хидролиза и глукуронидација, изолирани, карактеризирани и идентификувани 6 метаболити од плазмата, урината и фецесот кај луѓе. Секој метаболит претставува помалку од 3% од вкупната радиоактивност која е излучена по администрација на ^{14}C -топирамат. Два метаболити, кои задржаа најголем дел од структурата на топираматот, биле тестирани и е најдено дека имаат слабо или никакво антиконвулзивно дејство.

Елиминација

Кај луѓе, главниот пат на елиминација на непроменетиот топирамат и неговите метаболити е преку бубрезите (најмалку 81% од дозата). Приближно 66% од дозата на ^{14}C -топирамат била излучена во непроменета форма преку бубрезите во тек на четири дена. По дозирање од два пати дневно со 50 mg и 100 mg топирамат, средниот ренален клиренс бил околу 18 ml/min, односно 17 ml/min. Постојат докази за ренална тубуларна реапсорпција на топирамат. Ова е поддржано преку студии кај стаорци во кои топирамат бил даден заедно со пробенецид, што доведе до значително зголемување на реналниот клиренс на топирамат. Свкупно, плазма клиренсот е околу 20-30 ml/min кај луѓе по перорална администрација.

Линеарност / не-линеарност

Топирамат има мала индивидуална варијабилност во плазма концентрациите и поради тоа има предвидлива фармакокинетика. Фармакокинетиката на топирамат е линеарна при константен плазматски клиренс и површината под кривата на плазматската концентрација се зголемува зависно од дозата во опсегот од 100 до 400 mg кај здрави субјекти. На пациенти со нормална бубрежна функција им се потребни 4-8 дена да постигнат стабилна плазматска концентрација. Среден C_{max} по давањето на мултипла, дневна перорална доза од 100 mg кај здрави субјекти била 6.76 $\mu\text{g/ml}$. По давањето на мултипли дози од 50 mg и 100 mg топирамат два пати дневно, средното полувреме на елиминација од плазмата било приближно 21 час.

Употреба со други АЕЛ

Истовременото администрирање на топирамат, во мултипли дози од 100 до 400 mg два пати дневно, заедно со фенитоин или карбамазепин, покажува дозно пропорционални покачувања во плазма концентрациите на топирамат.



Бубрежно оштетување

Плазма и реналниот клиренс на топираматот се намалени кај пациенти со умерено до тешко нарушување на реналната функција ($CL_{cr} \leq 60 \text{ mL/min}$). Поради тоа, плазма концентрациите на топирамат кај пациенти со ренално оштетување се повисоки споредено со пациенти со нормална ренална функција. Освен тоа, на пациентите со ренално нарушување ќе им биде потребно подолго време да постигнат стабилна состојба при секоја доза. Кај пациенти со умерено до тешко ренално нарушување, се препорачува половина од вообичаената почетна доза и доза на одржување.

Топирамат ефективно се отстранува од плазмата преку хемодијализа. Пролонгиран период на хемодијализа може да доведе до пад на концентрациите на топирамат под нивоата неопходни за одржување на антиепилептична активност. За да се избегнат нагли падови во плазма концентрациите на топирамат во тек на хемодијализа, може да биде потребна дополнителна доза на топирамат. Прилагодувањето на дозата треба да земе предвид: 1) времетраењето на дијализата 2) брзината на клиренс на дијализниот систем, и 3) ефективниот ренален клиренс на топирамат кај дијализираниот пациент.

Хепатално оштетување

Плазма клиренсот на топирамат се намали за средно 26% кај пациенти со умерено до тешко хепатално нарушување. Поради тоа, топирамат треба да се администрира претпазливо кај пациенти со хепатално нарушување.

Постара популација

Плазма клиренсот на топираматот е непроменет кај постари субјекти во отсуство на постоечка бубрежна болест.

Педијатриска популација (фармакокинетика, до 12 годишна возраст)

Фармакокинетиката на топирамат кај деца, како и кај возрасни кои примаат дополнителна терапија, е линеарна, а клиренсот е независен од дозата и стабилната плазматска концентрација кои се покачуваат во пропорција со дозата. Децата имаат повисок клиренс и пократок полуживот на елиминација. Според тоа, плазматските концентрации на топирамат за истата доза по mg/kg може да бидат пониски кај деца споредено со возрасни. Како и кај возрасните, антиепилептиците кои ги индуцираат хепаталните ензими ги намалуваат рамнотежните плазматски концентрации.

5.3. Податоци за претклиничка безбедност

Во неклинички студии за плодност, и покрај матерналниот и патерналниот токситет во дози и од 8 mg/kg/ден , не се забележани ефекти врз плодноста, кај мажјаци и женки од стаорци во дози и до 100 mg/kg/ден .



Во претклиничките студии се покажа дека топирамат е тератоген кај глувци, стаорци и зајци. Кај глувци, постоело намалување на феталната тежина и скелетна осификација при дози од 500 mg/kg/ден, проследено со интоксикација на мајката. Вкупниот број на фетални малформации кај глувци бил зголемен кај сите групи третирани со лекот (20, 100 и 500 mg/kg/ден).

Кај стаорци, забележан е дозно-зависен матернален и ембрио/фетален токсичитет (намалена фетална тежина и скелетна осификација) при дози од 20 mg/kg/ден со тератогени ефекти (дефекти на прстите и екстремитетите) при 400 mg/kg/ден и повисоки. Кај зајци, дозно-зависниот матернален токсичитет беше забележан при 10 mg/kg/ден со ембрио/фетален токсичитет (зголемена леталност) при 35 mg/kg/ден и тератогени ефекти (малформации на ребрата и пршлените) при 120 mg/kg/ден.

Тератогените ефекти забележани кај стаорци и зајци се слични со оние видени кај инхибитори на карбоанхидразата, а кои не биле асоцирани со малформации кај луѓе. Ефектите врз растот се индицирани и преку пониската родилна тежина и во текот на лактацијата кај млади на стаорец третирани со 20 или 100 mg/kg/ден во тек на гестација и лактација. Кај стаорци, топирамат ја минувал плаценталната бариера.

Кај млади на стаорец, дневната перорална администрација на топирамат во дози до 300 mg/kg/ден во текот на периодот на развој почнувајќи од раѓање, детство и адолесценција резултирала во токсичитет сличен на оној кај млади животни (намален внес на храна со намалување на телесна тежина, централобуларна хепатоцелуларна хипертрофија). Не се покажани значајни ефекти врз растот на долгите коски (тибија) ниту на минералната густина на коските (фемур), репродуктивниот развој, невролошкиот развој (меѓу кој процена на меморија и учење), парење и фертилност или параметри на хистеротомија.

Во батерија на *in vitro* и *in vivo* мутагени есеи, топирамат не покажал генотоксичен потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетите

Лактоза монохидрат
Прежелатинизиран скроб
Микрокристална целулоза
Натриум скроб гликолат (тип А)
Магнезиум стеарат



Филм-обвивка

OPADRY® бел, жолт, розов¹, Карнауба восок

¹OPADRY® содржи

Хипромелоза,

Макрогол

Полисорбат 80

А како обојувачи, титаниум диоксид E171 (сите јачини) и жолт железо оксид E172 (50 и 100 mg).

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на траење

3 години (36 месеци)

6.4. Специјални предупредувања за складирање

Да не се чуваат на температура над 25°C. Таблетите да се чуваат во оригиналното пакување заштитени од влага. Чувајте го шишето добро затворено за да се заштитат таблетите од влага.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Блистер пакување со алуминиумска фолија во ленти. Пакување од 28 таблети. Индивидуалните (alu/alu) блистер ленти се спакувани во превиткана кутија.

6.6. Специјални предострожности за употреба и фрлање

Нема специјални барања.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНШКА АВТОРИЗАЦИЈА

ФАРМИКС дооел

ул. „Мирослав Крлежа“ 29/2

1000 Скопје

Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Торатах (Топамакс) таблети 25 mg: 15-10252/14

Торатах (Топамакс) таблети 50 mg: 15-10253/14

Торатах (Топамакс) таблети 100 mg: 15-10254/14

9. ДАТА НА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Дата на последна обнова: 12.05.2015



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај, 2017

