

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

TIRAMAT[®] / ТИРАМАТ[®] 25 mg таблети
TIRAMAT[®] / ТИРАМАТ[®] 50 mg таблети
TIRAMAT[®] / ТИРАМАТ[®] 100 mg таблети
topiramatum

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 25, 50 или 100 mg топирамат.
Пописот на помошните состојки види го во поглавјето 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Топирамат е индициран при основно лекување (монотерапија) кај возрасни и деца постари од 6 години со ново дијагностицирана епилепсија со појава на генерализирани тонично–клонични напади или со парцијални конвулзии со или без секундарно генерализирани напади.

Топираматот е индициран и како дополнително лекување на возрасни и деца постари од 2 години без соодветна контрола со стандардни антиепилептици од прва линија со парцијални конвулзии со или без секундарно генерализирани напади или со конвулзии поврзани со Lennox-Gastaut–ов синдром и примарно генерализирани тонично–клонични напади.

Не се потврдени ефикасноста и безбедноста при промена на топирамат како додатна терапија на монотераписка употреба на топирамат.

Топирамат е наменет за превенција на мигрена кај возрасни. Лекувањето треба да се започне и да се спроведува под надзор на невролог.

Превентивното лекување на мигрена треба да се разгледа во следниве ситуации: кај возрасни со месечно три или повеќе напади на мигрена или при зачестени напади на мигрена кои значително го попречуваат секојдневното функционирање на пациентот.

Неопходно е секои шест месеци да се оценува понатамошната потреба за континуирана терапија.

Не е испитувана ефикасноста од употребата на топирамат при лекување на акутни фази на мигрена.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

За оптимална контрола на конвулзијата кај возрасни и деца се препорачува лекувањето да започне со намалена доза која постепено ќе се зголемува до делотворната доза.

Таблетите не смеат да се кршат. ТИРАМАТ таблетите можат да се земаат независно од земањето храна.

За подесување на лекувањето со топирамат не е потребно да се одредува концентрацијата на лекот во плазмата.

Препораките за дозирање се однесуваат на деца и возрасни, вклучувајќи и стари лица кои немаат оштетена функција на бубрезите (види поглавје 4.4).

Бидејќи топирамат се отстранува преку хемодијализа, потребно е да се примени дополнителна доза (која одговара на околу половина од вообичаената дневна доза) на денот кога пациентот оди на хемодијализа. Дополнителната доза треба да се применува во поделени дози на почетокот и по завршувањето на постапката на хемодијализа. Дополнителната доза може да се разликува во зависност од типот на опрема која се користи за хемодијализа.

Епилепсија – Основно лекување

Возрасни и деца постари од 16 години

Лекувањето треба да започне со 25 mg секоја вечер во период од една недела. После тоа, во период од една или две недели, дозата треба да се зголеми за 25-50 mg дневно и да се зема во две поделени дози. Ако пациентот не го поднесува добро препорачаниот режим на титрирање, зголемувањата на дозата можат да бидат помали или да се продолжи периодот меѓу двете зголемувања. Брзината на титрирањето на дозата се одредува врз основа на клинички ефект.

Препорачаната почетна целна доза на топирамат при основно лекување на возрасни со ново дијагностицирана епилепсија е 100 mg/ден, а најголемата препорачана дневна доза е 400 mg. Овие препораки за дозирање се однесуваат на сите возрасни лица, вклучувајќи и стари лица кои немаат болест на бубрезите (види поглавје 4.4).

Деца на возраст од 6 до 16 години

Лекувањето на деца постари од 6 години треба да започне со 0,5 до 1 mg/kg навечер во текот на првата недела. Дозата треба да се зголеми во период од една или две недели за 0,5 до 1 mg/kg/ден, поделено во две дози. Ако детето не го поднесува добро препорачаниот режим на титрирање, зголемувањата на дозата можат да бидат помали или да се продолжи периодот меѓу двете зголемувања на дозата. Брзината на титрирањето на дозата се одредува врз основа на клиничкиот ефект.

Препорачаниот почетен опсег на дозата на топирамат при основно лекување на деца постари од 6 години со ново дијагностицирана епилепсија е 3-6 mg/kg/ден. Поголеми дози добро се поднесуваат, а ретко кога се применуваат дози до 16 mg/kg/ден.

Топирамат во форма на таблети не е погоден за деца кои земаат доза помала од 25 mg/ден.

Епилепсија – Дополнително лекување

Возрасни и деца постари од 16 години

Најмалата ефикасна доза е 200 mg/ден. Вообичаената дневна доза е 200-400 mg поделена во две дози. Некои пациенти имаат потреба од доза до 800 mg/ден, што е и најголемата дневна доза. Се препорачува лекувањето да започне со мали

доза, после што следува титрирање до ефикасната доза.

Лекувањето треба да започне со 25 mg/ден во период од една недела. После тоа дозата може да се зголемува во временски период од една или две недели по 25-50 mg, а вкупната доза се применува поделена во две дози. Ако пациентот не го поднесува добро препорачаниот режим на титрирање, зголемувањата на дозата можат да бидат помали или да се продолжи периодот помеѓу двете зголемувања на дозата. Титрирањето треба да е врз основа на клиничкиот ефект.

Деца на возраст од 2-16 години

Препорачаната вкупна дневна доза на топирамат како дополнителен антиепилептик е 5-9 mg/kg/ден, поделено во две дози. Титрирањето треба да се започне со 25 mg навечер во текот на првата недела. За да се постигне оптималниот клинички ефект, дозата треба да се зголемува во период од една или две недели, за 1 до 3 mg/kg/ден, поделено во две дози. Брзината на титрирањето на дозата се одредува врз основа на клиничкиот ефект.

Во клиничките испитувања употребувани се дневни дози до најмногу 30 mg/kg и пациентите најчесто ги поднесуваа добро.

Мигрена

Возрасни и деца над 16 години

Дозата треба постепено да се титрира почнувајќи од 25 mg навечер во текот на првата недела, после што дозата постепено се зголемува по 25 mg/ден во период од една недела. Ако пациентот не го поднесува добро препорачаниот режим на титрирање, периодот меѓу двете зголемувања на дозата може да се продолжи.

Препорачаната дневна доза на топирамат за превенција на мигрена е 100 mg поделено во две дози. Во некои случаи и доза од 50 mg може да има задоволителен клинички ефект.

Не е потврдена дополнителна корист при користење на доза поголема од 100 mg/ден. Во секој случај, зголемувањето на дозата на лекот и титрирањето мораат да бидат постепени и да се базираат на клиничкиот ефект.

Деца

Кај деца помлади од 16 години не е испитувана примената на топирамат при превенција на мигрена.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон топирамат и останатите помошни состојки на лекот.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Општо

Како и кај другите антиепилептици, нагло прекинување на земањето топирамат може да предизвика повторна појава на епилептичните напади. Затоа, кога е потребно да се прекине употребата на топирамат, тоа треба да се направи постепено. За време на клиничките испитувања, дозата се намалуваше за 50-100 mg/ден во период од една недела кај возрасни со епилепсија, а кај пациенти со мигрена кои земаат доза до 100 mg/ден, дозата се намалуваше за 25-50 mg.

При клиничките испитувања кај деца постепеното намалување на дозата на топирамат до целосен прекин на употребата траеше 2-8 недели. Кај некои

пациенти ни брзото намалување на дозата не доведе до компликации. Нагло прекинување на употребата се спроведува единствено во случаи на клиничка оправданост со строг надзор над пациентот.

Главниот пат на елиминација на непроменетиот топирамат и неговите метаболити е преку бубрезите. Елиминацијата преку бубрезите зависи од бубрежната функција и не е зависна од староста на пациентот. Кај пациенти со умерени до тешки оштетувања на функцијата на бубрезите ќе им требаат 10-15 дена за постигнување на динамичка рамнотежа, за разлика од пациенти со нормална функција на бубрезите кои ќе постигнат состојба на динамичка рамнотежа за 4-8 дена.

Како и кај останатите пациенти, брзината на титрирањето зависи од клиничкиот ефект (на пр. контрола на конвулзии, избегнување несакани дејства, превенција на мигрена) имајќи предвид дека кај пациенти со оштетена функција на бубрезите кај секоја доза можеби ќе треба повеќе време за да се постигне состојба на динамичка рамнотежа.

Нефролитијаза: Кај некои пациенти, особено кај оние со предиспозиција кон нефролитијаза, ризикот од создавање на камења во бубрезите може да биде зголемен, со придружни знаци и симптоми како што се бубрежни колики (грчеви), болка во бубрезите или слабините.

При употребувањето на топирамат многу е важна соодветната хидратација. Хидратацијата може да го намали ризикот од појава на нефролитијаза (камења во бубрезите). Соодветната хидратација за време на физички активности како и изложување на високи температури може да го намали ризикот од појавување на несакани дејства поврзани со топлина (види поглавје 4.8).

Факторите на ризик за нефролитијаза вклучуваат претходно создавање на камења, нефролитијаза во фамилијарната анамнеза и хиперкалциурија. Врз основа на постоењето на било кој од овие фактори на ризик не може сигурно да се предвиди дали за време на лекувањето со топирамат ќе дојде до создавање на камења. Освен тоа, кај пациенти кои земаат и други лекови поврзани со нефролитијаза може да постои дополнителен ризик.

Оштетување на функцијата на црниот дроб: Кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб, топирамат треба да се употребува со претпазливост затоа што клиренсот на топирамат кај такви пациенти може да биде намален.

Промени во расположението/депресија: Нарушувања во расположението и депресија се забележани во текот на лекувањето со топирамат.

При двојно–слепи клинички испитувања со топирамат, степенот на самоубиствено однесување (самоубиствени идеи, обид за самоубиство и самоубиство) кај пациенти на топирамат изнесуваше 0,5% (кај 43 од 7999 лекувани пациенти), а кај оние на плацебо степенот беше три пати помал (0,15% односно 5 од 3150 пациенти).

Кај сите пациенти треба строго да се надгледува појавата на симптоми на депресија со цел навремено да се започне со соодветно лекување. Пациентите (и лицата кои се грижат за нив) треба за тоа да бидат информирани со цел навремено да побараат стручна помош.

Во согласност со добрата клиничка пракса, пациентите кои и пред почетокот на лекувањето имаат боледувано од депресии или кај кои се забележани самоубиствени однесувања, како и помладите лица, поради зголемување на ризикот од појава на самоубиствени мисли и обиди за самоубиство треба строго

да бидат надгледувани за време на лекувањето.

Акутна миопија и секундарен глауком со тесен агол: Кај возрасни и деца кои земале топирамат забележан е синдром кој вклучува акутна миопија поврзана со секундарен глауком со тесен агол. Симптомите обично се јавуваат во текот на првиот месец од лекувањето и вклучуваат намалување на острината на видот и/или болка во очите. Офталмолошкиот наод може да вклучи обострана миопија, намалена длабочината на предната очна комора, хиперемија (црвенило) на окото и зголемен интраокуларен притисок со или без мидријаза. Овој синдром може да биде придружен со отекување на цилијарното тело и последично поместување на леќата и шареницата што резултира со секундарен глауком со тесен агол. Лекувањето вклучува прекин на употребата на топирамат колку што е можно побргу, како и соодветни мерки кои го намалуваат интраокуларниот притисок. Во случај на сомнежи за зголемен интраокуларен притисок потребно е веднаш да побарате совет од специјалист.

Метаболна ацидоза: Хиперхлоремична метаболна ацидоза со нормална анјонска празнина (на пр. пад на нивото на бикарбонатот во серумот под нормалните вредности без присутност на респираторна алкалоза) е забележана за време на лекувањето со топирамат. Наведениот пад на нивото на бикарбонат во серумот е последица од инхибицијата на бубрежната карбоанхидраза со топирамат. Вообичаено е нивото на бикарбонат да опаѓа на почетокот на лекувањето со топирамат, но тоа може да се случи и било кога за време на лекувањето. Нивото на бикарбонат најчесто просечно опаѓа за околу 4mmol/l при дневна доза на топирамат поголема од 100 mg кај возрасни, односно околу 6 mg/kg кај деца. Поголем пад на нивото на бикарбонат (под 10 mmol/l) е забележан во ретки случаи. Нарушувањата или терапиите кои го забрзуваат создавањето на ацидоза (на пр. болести на бубрезите, сериозни проблеми на респираторниот систем, *status epilepticus*, дијареја, хируршки зафат, кетогени диети или лекови) можат, заедно со топирамат, дополнително да дејствуваат на падот на нивото на бикарбонат.

Хроничната метаболна ацидоза кај децата може да ја намали брзината на растењето. Влијанието на топираматот врз растењето и коскениот систем не е детално истражуван ни кај популацијата на децата ни кај возрасните.

Во зависност од постојните нарушувања, се препорачува соодветно следење на нивото на бикарбонат во серумот за време на употребата на топирамат. Ако се појави метаболна ацидоза која перзистира, треба да се размисли за намалување на дозата на топирамат или за прекин на лекувањето.

Губење на телесната тежина: Кај пациенти кои губат или недоволно добиваат на тежина за време на лекувањето со топирамат треба да се размисли за додатоци во исхраната или за зголемување на количеството на внесена храна.

Наследни нарушувања: Пациенти со ретки наследни нарушувања како што се нетолеранција на галактоза, малапсорпција на гликоза–галактоза или недостаток на Lapp–лактаза не смеат да го земаат овој лек.

Превенција на мигрена

Ако е потребно да се прекине употребата на топирамат кај пациенти со мигрена, тоа треба да се направи постепено во тек на најмалку 2 недели, како би се намалила можноста од повторно јавување на мигрена.

Губење на телесната тежина: Во текот на двојно слепо клиничко испитување со примена на топирамат во дози од 100 mg/ден, на последната посета е забележано

просечно намалување на телесната тежина за 2,5 kg со оглед на почетната тежина, во однос на 0,1 kg со плацебо. Кај 68% од пациентите кои земале топирамат и кај 33% од пациентите на плацебо забележано е намалување на телесната тежина. Губењето на телесната тежина како несакано дејство е забележана кај 1% од пациентите на плацебо и кај 9% од пациентите на топирамат.

Значително намалување на телесната тежина може да се појави во тек на долготрајна примена на топирамат кај превенција на мигрена. Во клиничките испитувања на превенција на мигрена со примена на 100 mg топирамат во тек на 20 месеци забележано е намалување на телесната тежина за 5,5 kg. Кај 25% од пациентите кои земале топирамат поради превенција на мигрена, намалувањето на телесната тежина било $\geq 10\%$ од нивната телесна тежина на почетокот од терапијата.

Затоа на пациентите со долготрајна терапија со топирамат поради превенција на мигрена им се препорачува редовно контролирање на телесната тежина.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Влијание на топирамат врз други антиепилептици

Додавањето на топирамат на други антиепилептици (фенитоин, карбамазепин, валпроична киселина, фенобарбитон, примидон) нема влијание врз нивната концентрација во плазмата во состојба на динамична рамнотежа, освен ако поединечни пациенти кај кои додавањето на топирамат на фенитоин може да доведе до зголемување на концентрацијата на фенитоин во плазмата. Затоа, кај пациенти кои земаат фенитоин треба да се следи концентрацијата на фенитоин во плазмата.

Фармакокинетичката студија на интеракции кај пациенти со епилепсија покажала дека додавањето на топирамат во дози од 100 до 400 mg/ден на ламотригин нема влијание врз концентрацијата на ламотригин во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа. Исто така, нема промени во концентрацијата на топирамат во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа за време или после прекинувањето на употребата на ламотригин (просечни дози од 327 mg/ден).

Влијание на други антиепилептици врз топирамат

Фенитоин и карбамазепин ја намалуваат концентрацијата на топирамат во плазмата. Додавањето или укинувањето на фенитоин и карбамазепин во терапијата со топирамат може да бара приспособување на дозата на топирамат. Ова треба да се изврши со постепено титрување на дозата до постигнување на клинички ефект.

Додавањето или укинувањето на валпроична киселина не доведува до клиничко значајни промени на концентрацијата на топирамат во плазмата, па затоа приспособувањето на неговата доза не е потребно.

Резултатите од овие интеракции се резимирани во следнава табела:

Истовремено применет антиепилептик	Концентрација на антиепилептик	Концентрација на топирамат
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин	↔	↓
Валпроична киселина	↔	↔
Фенобарбитон	↔	НИ
Примидон	↔	НИ
Ламотригин	↔	↔

↔ = Нема влијание

** = Концентрацијата во плазма расте кај поединечни пациенти

↓ = Концентрацијата во плазмата опаѓа

НИ = Не е испитано

Останати интеракции на лекови

Дигоксин

Во студија со еднакратна примена на лекот, опсегот на апсорпција (AUC) на дигоксин е намален за 12% при истовремена примена на топирамат. Клиничкото значење на наведените промени не е утврдено.

Кога топирамат се додава или прекинува кај пациенти кои земаат дигоксин, потребно е рутинско одредување на концентрацијата на дигоксин во серумот.

Депресори на централниот нервен систем (ЦНС)

Истовремена употреба на топирамат и алкохол и други депресори на ЦНС не е проценета за време на клиничките испитувања. Бидејќи топираматот може да предизвика депресија на ЦНС, како и на други когнитивни и/или невропсихијатриски несакани дејства, топираматот треба да се употребува внимателно со алкохол или други депресори на ЦНС.

Орални средства за контрацепција

При фармакокинетичките испитувања на интеракциите на комбинирано орално средство за контрацепција и топирамат пронајдено е статистички значајно зголемување на плазматскиот клиренс на естрогената компонента на оралното средство за контрацепција. Поради тоа, како и поради тератогениот ризик на топираматот, кај пациенти кои се лекуваат со топирамат треба да се применуваат комбинирани орални средства за контрацепција кои содржат најмалку 50 µg естрогени или некоја друга алтернативна метода на нехормонска контрацепција. Исто така, тие пациенти треба да бидат упатени да пријават било каква промена во менструалниот циклус.

Хидрохлоротиазид (ХХТЗ)

Спроведено е фармакокинетичко испитување на интеракциите на лековите кај здрави доброволци во состојба на динамичка рамнотежа на концентрациите во плазмата на хидрохлоротиазидот (25 mg/24 h) и топираматот (96 mg/12 h) кои беа применувани посебно или истовремено. Резултатите од студијата покажуваат дека

максималната концентрација на топирамат во плазмата се зголемува за 27%, а опсегот на апсорпција за 29% кога на топирамат му се додава хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Не е познато клиничко значење на наведената интеракција. Поради тоа, додавање на хидрохлоротиазид на топирамат може да бара приспособување на дозата на топирамат. Истовремената употреба на топирамат нема значаен ефект врз фармакокинетиката на хидрохлоротиазидот. Лабораториските наоди покажуваат намалување на концентрацијата на калиум после примената на ХХТЗ или топирамат. Намалувањето беше повеќе изразено при истовремена употреба на ХХТЗ и топирамат.

Метформин

При фармакокинетичко испитување на интеракциите на лекови кај здрави доброволци одредени се усогласени концентрации на метформин и топирамат во плазмата. Метформин (2 x 500 mg/ден) е употребуван самостојно или во комбинација со топирамат (2 x 100 mg/ден). Резултатите покажаа дека просечниот C_{max} и просечниот AUC_{0-12h} на метформин се зголемуваат за 18% односно 25%, додека просечниот CL/F опаѓа за 20% кога метформинот се употребува истовремено со топирамат. Топираматот не влијаеше врз t_{max} на метформинот. Клиничкото значење на ефектите на топирамат врз фармакокинетиката на метформинот и обратно не е јасно. Изгледа дека плазматскиот клиренс на топираматот е намален кога се зема со метформин. Колкава е промената на клиренсот не е познато. Затоа, кога се започнува или прекинува употребата на топирамат кај пациенти кои земаат метформин, треба внимателно да се следи дали дијабетесот е адекватно контролиран.

Пиоглитазон

При фармакокинетичкото испитување на интеракциите на лекови кај здрави доброволци одредувана е фармакокинетиката на топирамат и пиоглитазон во состојба на динамичка рамнотежа. Употребувани се топирамат и пиоглитазон самостојно, а потоа истовремено. При истовремена употреба на топирамат и пиоглитазон забележано е намалување на AUC на пиоглитазонот за 15%, но не се забележани промени во вредностите на максималните концентрации. Забележаните промени на AUC не се статистички значителни. Фармакокинетиката на топирамат не беше значајно променета со истовремена употреба на пиоглитазон. Клиничкото значење на овие наоди не е познато. Топираматот предизвикува намалување на C_{max} и AUC на хидрокси-метаболитот на пиоглитазон за 13% и 16%, а на C_{max} и AUC на кето-метаболитот за 60%. Кога топирамат се додава на пиоглитазон или пиоглитазонот се додава на топирамат треба внимателно да се следи дали дијабетесот е адекватно контролиран.

Останати лекови

При истовремена употреба на топирамат и средства кои придонесуваат за нефролитијазата може да се зголеми ризикот од појава на нефролитијаза. За време на примената на топирамат треба да се избегнува употребување на такви лекови, затоа што можат да создадат погодни услови кои го зголемуваат ризикот од создавање на камења во бубрезите. Интеракцијата на топирамат и бензодиазепин не е испитувана.

Дополнителни фармакокинетички студии на интеракциите на лековите

Спроведени се клинички студии со цел да се оценат потенцијалните фармакокинетички интеракции помеѓу топирамат и други лекови. Промените во максималната концентрација и во опсегот на апсорпција како последица од интеракциите прикажани се во следната табела.

Табела. Резултати од дополнителните клинички студии на фармакокинетички интеракции

Истовремено употребуван лек	Концентрација на истовремено употребуваниот лек	Концентрација на топирамат
амитриптилин	↔ 20%-тно зголемување на C _{max} и AUC на метабилитот на нортриптилин	НИ
дихидроерготамин (орален и поткожен)	↔	↔
халоперидол	↔ 31%-тно зголемување на AUC на метаболитот	НИ
пропранолол	↔ 17%-тно зголемување на C _{max} за 4-ОН пропранолол	16%-тно зголемување на C _{max} и 17%-тно зголемување на AUC
суматриптан (орален и поткожен)	↔	НИ
пизотифен	↔	↔

↔ = Нема влијание

НИ = Не е испитано

Резултатите од фармакокинетичките студии на интеракциите покажуваат дека топираматот не влијае значително врз серумските концентрации на амитриптилин, пропранолол или дихидроерготамин месилат. Комбинацијата од топирамат со секој од наведените лекови пациентите добро ги поднесуваа и не беше потребно да се приспособува дозата на лековите.

Лабораториски тестови

Податоците од клиничките испитувања укажуваат на тоа дека топираматот е поврзан со опаѓањето на нивото на бикарбонат во просек за 4 mmol/l (види поглавје 4.4).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Како и кај другите антиепилептици, топираматот се покажа тератоген кај глувците, стаорците и зајациите. Кај стаорците е докажано дека топираматот ја поминува плацентата.

Нема студии за употребата на топирамат кај бремени жени, затоа не се

препорачува негова употреба при бременост, освен ако според проценката на докторот, очекуваната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Пред започнувањето на лекување со топирамат, жените кои планираат бременост треба целосно да бидат информирани за можните дејства на топираматот врз фетусот и треба да се процени ризикот од употребата на топирамат за превенција на мигрена во однос на очекуваната корист.

За време на постмаркетиншкото следење, опишани се случаи на хипоспадија кај новородени бебиња кои биле интраутерински изложени на топирамат, сам или во комбинација со други антиепилептици. Причините за поврзаноста на тие настани не е утврдена.

Се препорачува употреба на соодветни средства за контрацепција кај жени во плодниот период.

Доење

Топираматот се излучува во млекото на женските стаорци. Излучувањето на топирамат во мајчиното млеко кај луѓето не е испитувано. Постојат некои сознанија дека топирамат во големи количини се излучува во мајчиното млеко. Топирамат не смее да се употребува за време на доењето.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Како и другите антиепилептици, топираматот може да предизвика несакани дејства поврзани со централниот нервен систем и може да има појако седативно дејство отколку другите антиепилептици. Може да се појави сонливост. За време на употребата на топирамат забележани се нарушувања во видот (замаглен вид). Пациентите треба да се предупредат за можноста од појавување на споменатите несакани дејства затоа што тие можат да бидат опасни во случај ако пациентот управува со моторни возила или машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Повеќето често забележани несакани дејства за време на клиничките испитувања биле со благ до умерен карактер и поврзани со употребуваната доза. Несаканите дејства поврзани со дозата обично се појавуваат во фаза на титрирање и се присутни во фазата на одржување. Меѓутоа, во ретки случаи по прв пат се појавуваат во фаза на одржување. Кратка фаза на титрирање и поголема почетна доза се поврзани со поголемите инциденции на несакани дејства што обично предизвикува прекин во употребувањето на топирамат.

Епилепсија

Монотерапија

Квалитативно, видот на несаканите дејства забележани за време на клиничките испитувања на монотерапијата беше сличен со оној забележан за време на испитување на дополнителната терапија (види понатаму во текстот). Инциденцијата на несаканите дејства забележани во текот на клиничките испитувања на топирамат како монотерапија беше слична или дури пониска, освен за парестезија и замор кај возрасните.

Возрасни

Несаканите дејства кои се јавуваа често ($\geq 10\%$) кај двојно–слепи клинички

испитувања во било која група на испитаници беа: парестезија, главоболка, замаглување, замор, сонливост, намалување на телесната тежина, мачнина и анорексија.

Несаканите дејства кои се јавуваа кај повеќе од 5% и помалку од 10% од пациентите беа: несоница, пречки во помнењето, депресија, нарушувања во концентрацијата/вниманието, болка во стомакот, нервоза, хипоестезија, нарушувања во расположението и анксиозност.

Деца

Кај двојните слепи клинички испитувања најчестите несакани дејства ($\geq 10\%$) беа: главоболка, анорексија и сонливост.

Несаканите дејства кои се јавувале кај повеќе од 5% и помалку од 10% од пациентите беа: нарушувања на концентрацијата/вниманието, замор, намалување на телесната тежина, замаглување, парестезија, несоница и нервоза.

Дополнително лекување

Несаканите дејства забележани за време на употребата на топирамат во дополнително лекување слични се на оние како и во основното лекување.

Возрасни

Бидејќи топираматот најчесто се употребува во комбинација со други антиепилептици, не е можно со сигурност да се одреди со кој лек е поврзано несаканото дејство.

Кај двојно слепи клинички испитувања, од кои некои вклучуваа и брзо титрирање, несаканите дејства кои се појавуваа со инциденција од $\geq 5\%$ и со поголема инциденција во однос на плацебото, вклучуваа: болка во стомакот, атаксија, анорексија, астенија, збунетост, нарушувања во концентрацијата/вниманието, нарушувања во помнењето, диплопија, замаглување, замор, тешкотии во говорот, мачнина, нистагмус, парестезија, психомоторна забавеност, сонливост, тешкотии во вербалното изразување, нарушувања во видот, намалување на телесната тежина. Топираматот може да предизвика вознемиреност и емоционална лабилност (која може да се уочи преку нарушувања во расположението и нервоза) и депресија.

Поретко се забележани следниве несакани дејства: нарушувања во одењето, агресивни реакции, апатија, когнитивни нарушувања, нарушувања во координацијата, леукопенија, психотични симптоми (како што се халуцинации) и нарушувања во вкусот.

Пријавени се и изолирани случаи на тромбоемболични инциденти, но причината за поврзаност со лекот не е докажана.

Забележани се и нарушувања во тестовите на црниот дроб кај пациенти кои се лекувани со топирамат, самостојно или во комбинација со други лекови. Забележани се и поединечни случаи на хепатитис и оштетување на црниот дроб кај пациенти кои земале повеќе лекови истовремено со топирамат.

Деца

Несаканите дејства кои се појавуваа кај двојно слепи клинички испитувања, од кои некои вклучуваа и брзо титрирање, со инциденција од $\geq 5\%$ и со поголема инциденција во однос на плацебото, беа: сонливост, анорексија, замор, несоница, нервоза, нарушувања на личноста (нарушувања во однесувањето), нарушувања во концентрацијата/вниманието, агресивни реакции, намалување на телесната тежина, нарушувања во одењето, нарушувања во расположението, атаксија,

зголемено создавање на плунка, мачнина, нарушувања во помнењето, хиперкинезија, замаглување, нарушувања во говорот и парестезија.

Помалку често забележани несакани дејства, но кои се потенцијално клинички значајни, беа: емоционална лабилност, вознемиреност, апатија, когнитивни нарушувања, психомоторна забавеност, збунетост, халуцинации, депресија и леукопенија.

Мигрена

Возрасни

Кај двојно слепи клинички испитувања, забележани се следните клинички значајни несакани дејства, а кои се јавуваа кај $\geq 5\%$ од пациентите кои се лекувани со топирамат и со поголема инциденција во однос на плацебото: замор, парестезија, замаглување, хипостезија, нарушувања во говорот, мачнина, пролив, диспепсија, сува уста, губење на телесната тежина, анорексија, сонливост, нарушувања во помнењето, нарушувања во концентрацијата/вниманието, несоница, анксиозност, нарушувања во расположението, депресија, нарушувања во осетот за вкус и нарушувања во видот.

За време на 6–месечна примена на топирамат за превенција на мигрена кај двојно–слепи клинички испитувања намалувањето на телесната тежина е забележано кај 1% од пациентите на плацебо и кај 9% од пациентите на топирамат (100 mg/ден). Натомошното намалување на телесната тежина продолжи во текот на долготрајната примена на топирамат (види поглавје 4.4).

Деца

Дејството на топирамат кај деца помлади од 16 години со мигрена не е испитувано.

Искусва од клиничка пракса

Несаканите дејства забележани во текот на постмаркетиншката употреба се класифицирани според зачестеноста во следниве категории: $\geq 1/10$ (многу често); помеѓу $\geq 1/100$ и $< 1/10$ (често), помеѓу $\geq 1/1000$ и $< 1/100$ (помалку често), ретко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ и многу ретко $< 1/10000$.

Прикажаните фреквенции се однесуваат на делот на спонтани пријавувања на несакани дејства и не одговараат на прецизно пресметаните стапки добиени при клиничките испитувања.

Топираматот го зголемува ризикот од појава на нефролитијаза, особено кај пациенти со предиспозиција (види поглавје 4.4). Кај првичните клинички испитувања ниеден случај на камења во бубрезите нема потреба од оперативно лекување, а кај 75% од случаите, камењата во бубрезите спонтано го преминаа уринарниот тракт со урината. Повеќето пациенти се одлучија да го продолжат лекувањето покрај нефролитијазата.

Намалено потење е ретко забележано. Повеќето случаи беа кај деца, а кај некои тоа беше поврзано со црвенило и зголемена телесна температура.

Многу ретко се пријавени случаи на булозни кожни и мукозни реакции (вклучувајќи еритема мултиформа, пемфигус, Stevens-Johnson–ов синдром, и токсична епидермална некролиза). Кај повеќето случаи кај тие пациенти споменатите реакции се забележани и во текот на земањето на други лекови.

Несакани дејства забележани во текот на постмаркетиншката употреба

<i>Нарушувања во крвта и лимфниот систем</i>	<i>Доста ретко: леукопенија, неутропенија и тромбоцитопенија</i>
--	--

<i>Нарушувања во метаболизмот и исхрана</i>	<i>Ретко:</i> анорексија Многу ретко: метаболна ацидоза (види поглавје 4.4.), намален апетит, хиперамонемја (види поглавје 4.5)
<i>Психијатриски нарушувања</i>	<i>Помалку често:</i> самоубиствени идеи, обид за самоубиство и самоубиство (види поглавје 4.4) <i>Ретко:</i> депресија (види поглавје 4.4), агитација, сонливост <i>Многу ретко:</i> несоница, збунетост, психотични нарушувања, агресија, халуцинација, нарушувања во вербалното изразување
<i>Нарушувања на нервениот систем</i>	<i>Ретко:</i> парестезија, конвулзии, главоболка <i>Многу ретко:</i> нарушувања во говорот, нарушувања во вкусот, амнезија, нарушувања во помнењето, конвулзија поради прекин на употребата на лекот (види поглавје 4.4)
<i>Нарушувања во очите</i>	<i>Ретко:</i> нарушувања на видот, замаглен вид <i>Многу ретко:</i> миопија, глауком со тесен агол (види поглавје 4.4), болка во очите
<i>Нарушувања во дигестивниот систем</i>	<i>Ретко:</i> мачнина <i>Многу ретко:</i> пролив, болка во стомакот, повраќање
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	<i>Ретко:</i> алопеција <i>Многу ретко:</i> исипување
<i>Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем</i>	<i>Ретко:</i> нефролитијаза (види поглавје 4.4)
<i>Општи нарушувања и реакции на местото на употреба</i>	<i>Ретко:</i> замор, <i>Многу ретко:</i> пирексија, општо лошо чувство, астенија
<i>Тестирање</i>	<i>Ретко:</i> намалување на телесната тежина

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Забележани се неколку случаи на предозирање со топирамат. Симптомите на предозирање вклучуваат: конвулзии, нарушувања во говорот, замаглен вид, диплопија, нарушувања во размислувањето, летаргија, нарушувања во координацијата, ступор, агитираност, хипотензија, замаглување, болка во стомакот и депресија. Кај повеќето случаи клиничките последици не беа тешки, но фатални случаи се пријавени после предозирање со повеќе лекови во комбинација со топирамат.

Предозирањето со топирамат може да предизвика и појава на метаболна ацидоза. Исто така опишан е случај на пациент кој според проценката зел доза помеѓу 96 и 100 g топирамат. Примен е во болница во состојба на кома која траела 20-24 часа. Целосно заздравување следувало после 3-4 дена.

Лекување

Во случаи на предозирање се применуваат општи симптоматски мерки со промивање на желудникот или примена на активен јаглен со цел остатоците од лекот да се отстранат од желудникот. Топираматот успешно се отстранува од организмот преку хемодијализа. Пациентите мораат да бидат добро хидрирани.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: антиепилептик.
АТК шифра: N03AX11

Топираматот е антиепилептик класифициран како моносахарид супституиран со сулфат. Електрофизиолошките и биохемиските испитувања во културата на неврони открија три својства кои можат да допринесат на антиепилептичкиот ефект на топираматот.

- Топираматот ја намалува зачестеноста од избивање на акциски потенцијали кои настануваат поради продолжена деполаризација на неврони, што укажува на блокада на натриумовите канали.

- Топираматот значајно ја зголемува активноста на γ -аминобутират (ГАБА) на поединечни типови ГАБА рецептори, но не се покажува ефектот на активност на N-метил-D-аспарт (НМДА) на НМДА подтип рецептори.

- Топираматот е слаб антагонист на екситациски каинат/АМПА подтип на глутаматни рецептори.

Освен тоа, топираматот инхибира некои од изоензимите на карбоанхидраза. Овој фармаколошки ефект на топираматот многу е послаб од ефектот на ацетазоламид, познатиот инхибитор на карбоанхидраза и не се смета дека претставува главна компонента на неговото антиепилептичко дејство.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Топираматот брзо и добро се апсорбира. Мерењата на радиоактивноста излачена во урината покажуваат дека средниот опсег на апсорпција на доза од 100 mg ^{14}C -топирамат е најмалку 81%. Храната нема клинички значајно влијание врз биорасположливоста на топираматот.

Дистрибуција

За еднократни дози од 1200 mg измерен е просечен волумен на дистрибуција од 0,55-0,8 l/kg кој е помал кај жените отколку кај мажите. На белковините на плазмата се врзува 13-17% топирамат. Топираматот покажува ниска интериндивидуална варијабилност што се однесува на концентрацијата во плазмата и според тоа има предвидлива фармакокинетика.

Фармакокинетиката на топираматот е линеарна, со константен клиренс од плазмата, а површината под кривата концентрација–време (AUC) пропорционално расте во зависност од дозата во опсег од 100-400 mg после еднократна примена кај здрави доброволци. Кај пациенти со уредна функција на бубрезите, концентрацијата на лекот во плазмата постигнува состојба на рамнотежа после 4 до 8 дена. Средната вредност на C_{max} после повеќекратна употреба, два пати дневно по 100 mg, кај здрави доброволци изнесуваше 6,76 $\mu\text{g/mL}$.

Биотрансформација

Кај здрави доброволци не доаѓа до опсежен метаболизам на топираматот (вкупно околу 20%). Околу 50% од топирамат се метаболизира кај пациенти кои истовремено примаат антиепилептици, индуктори на црнодробните ензими. Од плазмата, урината и столицата на човек изолирани се, опишани и идентифицирани, шест метаболити. Два главни метаболити кои во најголема мера ја содржат структурата на топирамат, покажаа слаб, речиси никаков

антиконвулзивен ефект.

Елиминација

Главниот пат на елиминација на непроменетиот топирамат и на неговите метаболити е преку бубрезите. После оралната употреба севкупниот плазматски клиренс е околу 20-30 ml/мин. После повеќекратна употреба на топирамат во дози од 50-100 mg два пати дневно, просечното полувреме на елиминација од плазмата изнесуваше околу 21 час. Истовремена употреба на повеќе дози на топирамат од 100 до 400 mg заедно со фенитоин и карбамазепин доведува до намалување на концентрацијата на топирамат во плазмата што е пропорционално со дозата.

Посебни групи пациенти

Кај пациенти со оштетена функција на бубрегот (клиренс на креатинин ≤ 60 ml/мин) намален е клиренсот од плазмата и бубрежниот клиренс, а кај пациенти во крајна фаза на болест на бубрезите намален е клиренсот од плазмата. Кај стари лица без болести на бубрезите, клиренсот на топирамат од плазмата не е променет. Кај пациенти со умерени или тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб, клиренсот на топирамат од плазмата е намален.

Фармакокинетика кај деца

Фармакокинетиката на топирамат кај деца, како и кај возрасни кај кои топираматот се применува како дополнително лекување, е линеарна. Клиренсот е независен од дозата и концентрацијата во состојба на динамичка рамнотежа е пропорционална со употребената доза. Децата, меѓутоа, имаат поголем клиренс и пократко полувреме на елиминација. Како последица од тоа, концентрациите во плазмата после употребата на исти дози на топирамат (mg/kg телесна тежина) се пониски кај децата отколку кај возрасните. Како и кај возрасните, употребата на други антиепилептици кои се индуктори на микросомални ензими на црниот дроб, ја намалува концентрацијата на топирамат во состојба на динамичка рамнотежа.

5. 3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Резултатите од вообичаените претклинички испитувања, како што се испитувања на токсичноста после повеќекратна употреба и на генотоксичноста, не открија посебен ризик за луѓето.

Како и кај другите антиепилептици, топираматот се покажа тератоген кај глувците, стаорците и зајациите. Феталните малформации се забележани кај сите испитувани групи, не биле зависни од дозата и поради тоа тератогениот ефект на другите фактори, како на пример токсичниот ефект кај бремена женка, не може да се исклучи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6. 1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Микрокристална целулоза, манитол, натриум скробогликолат, тип А, скроб, претходно гелиран, кросповидон, повидон, магнезиум стеарат, карнауба восок.

Филм-облога

ТИРАМАТ 25 mg таблети: хипромелоза (E464), титаниум диоксид (E171), лактоза хидрат, макрогол/PEG 4000.

ТИРАМАТ 50 mg таблетки: хипромелоза (E464), титаниум диоксид (E171), лактоза хидрат, макрогол/PEG 4000, пудра, пропиленгликол, quinoline yellow (E104).
ТИРАМАТ 100 mg таблетки: хипромелоза (E464), титаниум диоксид (E171), пропиленгликол, sunset yellow (E110).

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

36 месеци

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

ТИРАМАТ 25 и 50 mg таблетки: 30 (1 x 30) таблетки во PVC/PE/PVDC//Al блистер.

ТИРАМАТ 100 mg таблетки: 20 (1 x 20) таблетки во PVC/PE/PVDC//Al блистер.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

- / -

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје,
ул. III МУБ б.б., 1000 Скопје, Р. Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика а.д.,
Улица Даница 5, 48 000 Копривница

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ТИРАМАТ 25 mg таблетки (30 x 25 mg)	15-4046/08
ТИРАМАТ 50 mg таблетки (30 x 50 mg)	15-4047/08
ТИРАМАТ 100 mg таблетки (20 x 100 mg)	15-4048/08

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ТИРАМАТ 25 mg таблетки (30 x 25 mg)	29.09.2009 година.
ТИРАМАТ 50 mg таблетки (30 x 50 mg)	29.09.2009 година.
ТИРАМАТ 100 mg таблетки (20 x 100 mg)	29.09.2009 година.

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Датум на ревизија на текстот 29.09.2009 година.