20 cm

EpiGrain
Topiramate

PHARMA Total Quality
شركة التقدم للصناعات الدوائية
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
-If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What EPIGRAIN® is and what it is used for

Pharmacotherapeutic group

Anticonvulsant (antiepilepsy) drug, ATC: N03AX11

Therapeutic indications

a.**Epilepsy**: -**EPIGRAIN®** is indicated as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy or for conversion to monotherapy in patients with epilepsy. -**EPIGRAIN®** is indicated as adjunctive therapy for adults and children with partial onset seizures, seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, and generalized tonic-clonic seizures.

b.**Migraine**: **EPIGRAIN®** is indicated in adults for the prophylaxis of migraine headache. The usefulness of **EPIGRAIN®** in the acute treatment of migraine headache has not been studied.

2. Before you take EPIGRAIN®

A.Do not take EPIGRAIN®

Hypersensitivity to any component of this product.

B. Take special care with EPIGRAIN®

1. **Withdrawal of EPIGRAIN®:** In patients with or without a history of seizures or epilepsy, antiepileptic drugs(AED) including **EPIGRAIN®** should be gradually withdrawn to minimize the potential for seizures or increased seizure frequency. In clinical trials, daily dosages were decreased in weekly intervals by 50 to 100 mg in adults with epilepsy and by 25 to 50 mg in adults receiving **EPIGRAIN®** at doses up to 100 mg/ day for migraine prophylaxis. In clinical trials of children, **EPIGRAIN®** was gradually withdrawn over a 2 to 8 week period. In situations where rapid withdrawal of **EPIGRAIN®** is medically required, appropriate monitoring is recommended.

2. **Renal Impairment**: The major route of elimination of unchanged topiramate and its metabolites is via the kidney. Renal elimination is dependent on renal function and is independent of age. Patients with moderate or severe renal impairment may take 10 to 15 days to reach steady-state plasma concentrations as compared to 4 to 8 days in patients with normal renal function.As with all patients, the titration schedule should be guided by clinical outcome (i.e., seizure control, avoidance of side effects) with the knowledge that subjects with known renal impairment may require a longer time to reach steady-state at each dose.

3. **Hydration**: Oligohidrosis (decreased sweating) and anhidrosis have been reported in association with the use of topiramate. Decreased sweating and hyperthermia (rise in body temperature) may occur especially in young children exposed to high ambient temperatures. Adequate hydration while using topiramate is very important. Hydration can reduce the risk of nephrolithiasis. Proper hydration prior to and during activities such as exercise or exposure to warm temperatures may reduce the risk of heat related adverse events.

4. **Mood Disturbances/ Depression**: An increased incidence of mood disturbances and depression has been observed during topiramate treatment.

5. **Suicide/ Suicidal Ideation**: AEDs, including **EPIGRAIN®** increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients therefore should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviour and appropriate treatment should be considered. Patients (and, when appropriate, caregivers of patients) should be advised to seek immediate medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

6. **Nephrolithiasis**: Some patients, especially those with a predisposition to nephrolithiasis, may be at increased risk for renal stone formation and associated signs and symptoms such as renal colic, renal pain or flank pain. Risk factors for nephrolithiasis include prior stone formation, a family history of nephrolithiasis and hypercalciuria. None of these risk factors can reliably predict stone formation during topiramate treatment. In addition, patients taking other medication associated with nephrolithiasis may be at increased.

7. **Hepatic Impairment**: In hepatically-impaired patients, topiramate should be administered with caution as the clearance of topiramate may be decreased.

8.**Acute Myopia and Secondary Angle Closure Glaucoma**: A syndrome consisting of acute myopia associated with secondary angle closure glaucoma has been reported in patients receiving **EPIGRAIN®**. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity and/or ocular pain. Ophthalmologic findings can include myopia, anterior chamber shallowing, ocular hyperemia (redness) and increased intraocular pressure. Mydriasis may or may not be present. This syndrome may be associated with supraciliary effusion resulting in anterior displacement of the lens and iris, with secondary angle closure glaucoma. Symptoms typically occur within 1 month of initiating **EPIGRAIN®** therapy. Treatment includes discontinuation of **EPIGRAIN®**, as rapidly as possible in the judgment of the treating physician, and appropriate measures to reduce intraocular pressure. These measures generally result in a decrease in intraocular pressure. Elevated intraocular pressure of any etiology, if left untreated, can lead to serious sequelae including permanent vision loss.

9. **Visual Field Defects**: Visual field defects have been reported in patients receiving topiramate independent of elevated intraocular pressure. In clinical trials, most of these events were reversible after topiramate discontinuation. If visual problems occur at any time during topiramate treatment, consideration should be given to discontinuing the drug.

10. **Metabolic Acidosis**: Hyperchloremic, non-anion gap, metabolic acidosis (i.e. decreased serum bicarbonate below the normal reference range in the absence of respiratory alkalosis) is associated with topiramate treatment. This decrease in serum bicarbonate is due to the inhibitory effect of topiramate on renal carbonic anhydrase. Generally, the decrease in bicarbonate occurs early in treatment although it can occur at any time during treatment. These decreases are usually mild to moderate (average decrease of 4 mmol/L at doses of 100 mg/day or above in adults and at approximately 6 mg/Kg/day in pediatric patients. Rarely, patients have experienced decrease to values below10 mmol/L. Conditions or therapies that predispose to acidosis (such as renal disease, severe respiratory disorders, status epilepticus, diarrhea, surgery, ketogenic diet, or certain drugs) may be additive to the bicarbonate lowering effects of topiramate.Chronic metabolic acidosis in pediatric patients can reduce growth rates. The effect of topiramate on growth and bone-related sequelae has not been systematically investigated in pediatric or adult populations. Depending on underlying conditions, appropriate evaluation including serum bicarbonate levels is recommended with topiramate therapy. If metabolic acidosis develops and persists, consideration should be given to reducing the dose or discontinuing topiramate (using dose tapering).

Nutritional supplement: A dietary supplement or increased food intake may be considered if the patient is losing weight while on this medication.

c.Taking other medicines, herbal or dietary supplements: Please inform your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medications, including over-the-counter medicines, including herbal medicines. For purposes of this section, a no effect dose is defined as a ≤15% change.

Effects of Other antiepileptic drugs on EPIGRAIN®: Phenytoin and carbamazepine decrease the plasma concentration of **EPIGRAIN®**. The addition or withdrawal of phenytoin or carbamazepine to EPIGRAIN® therapy may require an adjustment in dosage of the latter. This should be done by titrating to clinical effect. The addition or withdrawal of valproic acid does not produce clinically significant changes in plasma concentrations of **EPIGRAIN®** and, therefore, does not warrant dosage adjustment of **EPIGRAIN®**.

The results of these interactions are summarized below:
Phenytoin (**EPIGRAIN®** Concentration decreased by 48%), Carbamazepine (**EPIGRAIN®** Concentration decreased by 40%), Valproic acid, Lamotrigine, Phenobarbital (**EPIGRAIN®** Concentration Not studied), Primidone (**EPIGRAIN®** Concentration Not studied).

Effects of EPIGRAIN® on Other AEDs:
The addition of **EPIGRAIN®** to other AEDs (phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, primidone) has no effect on their steady-state plasma concentrations, except in the occasional patient, where the addition of **EPIGRAIN®** to phenytoin may result in an increase of plasma concentrations of phenytoin. This is possibly due to inhibition of a specific enzyme polymorphic isoform (CYP2C19). Consequently, any patient on phenytoin showing clinical signs or symptoms of toxicity should have phenytoin levels monitored.A pharmacokinetic interaction study of patients with epilepsy indicated the addition of topiramate to lamotrigine had no effect on steady state plasma concentration of lamotrigine at topiramate doses of 100 to 400 mg/day. In addition, there was no change in steady state plasma concentration of topiramate during or after removal of lamotrigine treatment (mean dose of 327 mg/day).

Other Drug Interactions
- Digoxin: In a single-dose study, serum digoxin area under plasma concentration curve (AUC) decreased 12% due to concomitant administration of **EPIGRAIN®**. The clinical relevance of this observation has not been established. When **EPIGRAIN®** is added or withdrawn in patients on digoxin therapy, careful attention should be given to the routine monitoring of serum digoxin.
- Oral Contraceptives: In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers with a concomitantly administered combination oral contraceptive product containing 1 mg norethindrone (NET) plus 35 mcg ethinyl estradiol (EE), **EPIGRAIN®** given in the absence of other medications at doses of 50 to 200 mg/day was not associated with statistically significant changes in mean exposure (AUC) to either component of the oral contraceptive. In another study, exposure to EE was statistically significantly decreased at doses of 200, 400, and 800 mg/day (18%, 21%, and 30%, respectively) when given as adjunctive therapy in patients taking valproic acid. In both studies, **EPIGRAIN®** (50 mg/day to 800 mg/day) did not significantly affect exposure to NET. The possibility of decreased contraceptive efficacy and increased breakthrough bleeding should be considered in patients taking combination oral contraceptive products with **EPIGRAIN®**. Patients taking estrogen containing contraceptives should be asked to report any change in their bleeding patterns. Contraceptive efficacy can be decreased even in the absence of breakthrough bleeding.
- Lithium: In healthy volunteers, there was an observed reduction (18% for AUC) in systemic exposure for lithium during concomitant administration with topiramate 200 mg/day. In patients with bipolar disorder, the pharmacokinetics of lithium were unaffected during treatment with topiramate at doses of 200 mg/day; however, there was an observed increase in systemic exposure (26% for AUC) following topiramate doses of up to 600 mg/day. Lithium levels should be monitored when co-administered with topiramate.
- Risperidone: Drug-drug interaction studies conducted under single and multiple dose conditions in healthy volunteers and patients with bipolar disorder yielded similar results. There were no clinically significant changes in the systemic exposure of the risperidone total active moiety or of topiramate, therefore this interaction is not likely to be of clinical significance.
- Hydrochlorothiazide (HCTZ): A drug-drug interaction study conducted in healthy volunteers Evaluated the steady-state pharmacokinetics of HCTZ(25mgevery 24h) and topiramate (96 mg every 12h) when administered alone and concomitantly. The results of this study indicate that topiramate Cmax increased by 27% and AUC increased by 29% when HCTZ was added to topiramate. The clinical significance of this change is unknown. The addition of HCTZ to topiramate therapy may require an adjustment of the topiramate dose. The steady-state pharmacokinetics of HCTZ were not significantly influenced by the concomitant administration of topiramate. Clinical laboratory results indicated decreases in serum potassium after topiramate or HCTZ administration, which were greater when HCTZ and topiramate were administered in combination.
- Metformin: A drug-drug interaction study conducted in healthy volunteers evaluated the steady state pharmacokinetics of metformin and topiramate in plasma when metformin was given alone and when metformin and topiramate were given simultaneously. The clinical significance of the effect of topiramate on metformin pharmacokinetics is unclear. Oral plasma clearance of topiramate appears to be reduced when administered with metformin. The extent of change in the clearance is unknown. The clinical significance of the effect of metformin on topiramate pharmacokinetics is unclear. When **EPIGRAIN®** is added or withdrawn in patients on metformin therapy, careful attention should be given to the routine monitoring for adequate control of their diabetic disease state.
- Pioglitazone: A drug-drug interaction study conducted in healthy volunteers evaluated the steady state pharmacokinetics of topiramate and pioglitazone when administered alone and concomitantly.When **EPIGRAIN®** is added to pioglitazone therapy or pioglitazone is added to **EPIGRAIN®** therapy, careful attention should be given to the routine monitoring of patients for adequate control of their diabetic disease state.
- Glyburide: A drug-drug interaction study conducted in patients with type 2 diabetes evaluated the steady-state pharmacokinetics of glyburide (5 mg/day) alone and concomitantly with topiramate (150 mg/day). The steady state pharmacokinetics of topiramate were unaffected by concomitant administration of glyburide. When topiramate is added to glyburide therapy or glyburide is added to topiramate therapy, careful attention should be given to the routine monitoring of patients for adequate control of their diabetic disease state.

Other Forms of Interactions
- Agents Predisposing to Nephrolithiasis: **EPIGRAIN®**, when used concomitantly with other agents predisposing to nephrolithiasis, may increase the risk of nephrolithiasis. While using **EPIGRAIN®**, agents like these should be avoided since they may create a physiological environment that increases the risk of renal stone formation.
- Valproic Acid: Concomitant administration of topiramate and valproic acid has been associated with hyperammonemia with or without encephalopathy in patients who have tolerated either drug alone. In most cases, symptoms and signs abated with discontinuation of either drug. This adverse event is not due to a pharmacokinetic interaction. An association of hyperammonemia with topiramate monotherapy or concomitant treatment with other AEDs has not been established. Hypothermia, defined as an unintentional drop in body core temperature to <35°C, has been reported in association with concomitant use of topiramate and valproic acid (VPA) both in conjunction with hyperammonemia and in the absence of hyperammonemia. This adverse event in patients using concomitant topiramate and valproate can occur after starting topiramate treatment or after increasing the daily dose of topiramate.

d. Taking with food and drink: There was no clinically significant effect of food on the bioavailability of topiramate

e. Pregnancy and breast-feeding:
Pregnancy: Studies in animals have shown reproductive toxicity In rats, topiramate crosses the placental barrier.There are no adequate and well-controlled studies using **EPIGRAIN®** in pregnant women.**EPIGRAIN®** can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Data from pregnancy registries indicate that infants exposed to topiramate in utero have an increased risk of congenital malformations (e.g., craniofacial defects, such as cleft lip/palate, hypospadias, and anomalies involving various body systems). This has been reported with topiramate monotherapy and topiramate as part of a polytherapy regimen. In addition, data from other studies indicate that, compared with monotherapy, there is an increased risk of teratogenic effects associated with the use of AEDs in combination therapy. Compared with a reference group not taking AEDs, registry data for EPIGRAIN® monotherapy showed a higher prevalence of low birth weight (<2500 grams). One pregnancy registry reported an increased frequency of infants who were small for gestational age. **EPIGRAIN®** should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. In treating and counseling women of childbearing potential, the prescribing physician should weigh the benefits of therapy against the risks and consider alternative therapeutic options. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Breast feeding: Topiramate is excreted in the milk of lactating rats. The excretion of topiramate in human milk has not been evaluated in controlled studies. Limited observations in patients suggest an extensive excretion of topiramate into breast milk. Since many drugs are excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast feeding or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

f. Driving and using machines
EPIGRAIN® acts on the central nervous system and may produce drowsiness, dizziness or other related symptoms. It may also cause visual disturbances and/or blurred vision. These adverse events could potentially be dangerous in patients driving a vehicle or operating machinery, particularly until such time as the individual patient's experience with the drug is established.

3. How to take EPIGRAIN®:
Always take **EPIGRAIN®** exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Dosage: It is recommended that therapy be initiated at a low dose followed by titration to an effective dose.

Epilepsy – Adjunctive Therapy
• **Adullt**: Therapy should begin at 25 to 50 mg nightly for one week. Use of lower initial doses has been reported, but has not been studied systematically. Subsequently, at weekly or bi-weekly intervals, the dose should be increased by 25 to 50 mg/day and taken in two divided doses. Dose titration should be guided by clinical outcome. Some patients may achieve efficacy with once-a-day dosing.In clinical trials as adjunctive therapy, 200 mg was effective and was the lowest dosage studied. This is therefore considered the minimum effective dose. The usual daily dose is 200 to 400 mg in two divided doses. Individual patients have received doses as high as 1600 mg/day. These dosing recommendations apply to all adults, including the elderly, in the absence of underlying renal disease.
• **Children Aged 2 and Above**: The recommended total daily dose of **EPIGRAIN®** as adjunctive therapy is approximately 5 to 9 mg/kg/day in two divided doses. Titration should begin at 25 mg (or less, based on a range of 1 to 3 mg/kg/day) nightly for the first week. The dosage should then be increased at 1- or 2-week intervals by increments of 1 to 3 mg/kg/day (administered in two divided doses), to achieve optimal clinical response. Dose titration should be guided by clinical outcome. Daily doses up to 30 mg/kg/day have been studied and were generally well tolerated.

Epilepsy – Monotherapy: When concomitant antiepileptic drugs (AEDs) are withdrawn to achieve monotherapy with topiramate, consideration should be given to the effects this may have on seizure control. Unless safety concerns require an abrupt withdrawal of the concomitant AED, a gradual discontinuation at the rate of approximately one-third of the concomitant AED dose every 2 weeks is recommended (see Warnings and Precautions – Withdrawal of **EPIGRAIN®**). When enzyme inducing drugs are withdrawn, topiramate levels will increase. A decrease in **EPIGRAIN®** dosage may be required if clinically indicated.
• **Adults**: Titration should begin at 25 mg nightly for 1 week. The dosage should then be increased at 1- or 2-week intervals by increments of 25 or 50 mg/day, administered in two divided doses. If the patient is unable to tolerate the titration regimen, smaller increments or longer intervals between increments can be used. Dose and titration rate should be guided by clinical outcome.The recommended initial target dose for topiramate monotherapy in adults is 100 mg/day and the maximum recommended daily dose is 500 mg. Some patients with refractory forms of epilepsy have tolerated topiramate monotherapy at doses of 1000 mg/day. These dosing recommendations apply to all adults including the elderly in the absence of underlying renal disease.
• **Children Aged 2 and Above**: Treatment of children aged 2 years and above should begin at 0.5 to 1 mg/kg nightly for the first week. The dosage should then be increased at 1- or 2-week intervals by increments of 0.5 to 1 mg/kg/day, administered in two divided doses. If the child is unable to tolerate the titration regimen, smaller increments or longer intervals between dose increments can be used. Dose and dose titration rate should be guided by clinical outcome.The recommended initial target dose range for topiramate monotherapy in children aged two years and above is 100 to 400 mg/day. Children with recently diagnosed partial onset seizures have received doses of up to 500 mg/day.

Migrain:
• **Adults**: The recommended total daily dose of topiramate for prophylaxis of migraine headache is 100 mg/day administered in two divided doses. Titration should begin at 25 mg nightly for 1 week. The dosage should then be increased in increments of 25 mg/day administered at 1-week intervals. If the patient is unable to tolerate the titration regimen, longer intervals between dose adjustments can be used.Some patients may experience a benefit at a total daily dose of 50 mg/day. Patients have received a total daily dose up to 200 mg/day. Dose and titration rate should be guided by clinical outcome.

Special Population
Pediatrics (Up to 12 Years of Age): The pharmacokinetics of topiramate in children, as in adults receiving add on therapy, are linear, with clearance independent of dose and steady state plasma concentrations increasing in proportion to dose. Children, however, have a higher clearance and a shorter elimination half life. Consequently, the plasma concentrations of topiramate for the same mg/kg dose may be lower in children compared to adults. As in adults, hepatic enzyme inducing AEDs decrease the steady state plasma concentrations.
Elderly: Plasma clearance of topiramate is unchanged in elderly subjects in the absence of underlying renal disease.
Impaired renal function: The plasma and renal clearance of topiramate decreased in patients with moderate and severe impaired renal function (CLCR <70 mL/min). As a result, higher steady-state topiramate plasma concentrations are expected for a given dose in renal-impaired patients as compared to those with normal renal function. In addition, patients with renal impairment will require a longer time to reach steady-state at each dose. In patients with moderate and severe renal impairment, half of the usual starting and maintenance dose is recommende. Topiramate is effectively removed from plasma by hemodialysis. A prolonged period of hemodialysis may cause topiramate concentration to fall below levels that are required to maintain an anti-seizure effect. To avoid rapid drops in topiramate plasma concentration during hemodialysis, a supplemental dose of topiramate may be required. The actual adjustment should take into account 1- the duration of dialysis period, 2- the clearance rate of the dialysis system being used, and 3- the effective renal clearance of topiramate in the patient being dialyzed.
Impaired hepatic function: Plasma clearance of topiramate decreased a mean of 26% in patients with moderate to severe hepatic impairment. Therefore, topiramate should be administered with caution in patients with hepatic impairment.

Overdose:
If you take more **EPIGRAIN®** than you should: If you take more **EPIGRAIN®**than prescribed by your doctor, talk to your doctor or pharmacist straight away.

Signs and Symptoms: Overdoses of topiramate have been reported. Signs and symptoms included: convulsions, drowsiness, speech disturbances, blurred vision, diplopia, mentation impaired, lethargy, abnormal coordination, stupor, hypotension, abdominal pain, agitation, dizziness and depression. The clinical consequences were not severe in most cases, but deaths have been reported after poly drug overdoses involving topiramate.
Topiramate overdose can result in severe metabolic acidosis. The highest topiramate overdose reported was calculated to be between 96 and 110 g and resulted in coma lasting 20 to 24 hours followed by full recovery after 3 to 4 days.

Treatment: In acute topiramate overdose, if the ingestion is recent, the stomach should be emptied immediately by lavage or by induction of emesis. Activated charcoal has been shown to adsorb topiramate in vitro. Treatment should be appropriately supportive. Hemodialysis has been shown to be an effective means of removing topiramate from the body. The patient should be well hydrated.

If you forget to take EPIGRAIN®
If you forget to take a dose, take it as soon as you remember it. However, if it is almost time for your next dose, skip the missed dose. Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects
Like all medicines, epigrain can cause side effects, although not everyone get them. The majority of all adverse reactions were mild to moderate in severity.
- Adverse reactions that had an incidence >5% in the recommended dose range (200 to 400 mg/day) in adults with adjunctive therapy of tperamate in epilepsy include:somnolence, dizziness, fatigue, irritability, weight decreased, bradyphrenia, paresthesias, diplopia, coordination abnormal, nausea, nystgamus, lethargy, anorexia, dysarthria, vision blurred, decreased appetite, memory impairment and diarrhea.
- Adverse reactions that had an incidence >5% in the recommended dose range (5 to 9 mg/kg/day) in pediatric with adjunctive therapyof toperamate in epilepsy include: decreased appetite, fatigue, somnolence, lethargy, irritability, disturbance in attention, weight decreased, aggression, rash, abnormal behavior, anorexia, balance disorder, and constipation.
- Adverse reactions that had an incidence >5% at the recommended dose (400 mg/day) in adult with monotherapy of toperamate in epilepsy include: paresthesia, weight decreased, fatigue, anorexia, depression, memory impairmen t, anxiety, diarrhea, asthenia, dysguesia, and hypoesthesia.
- Adverse reactions that had an incidence >5% at the recommended dose (400 mg/day)in pediatric monotherapy of toperamate in epilepsy include weight decreased, paresthesia, diarrhea, disturbance in attention, pyrexia, and alopecia.
- Adverse reactions that had an incidence >5% at the recommended dose (100 mg/day) in adult with toperamate in prophylaxis of migrain include: paresthesia, fatigue, nausea, diarrhea, weight decreased, dysguesia, anorexia, decreased appetite, insomnia, hypoesthesia, disturbance in attention, anxiety, somnolence, and expressive language disorder.

If any of the side effects gets serious, or if you note any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. How to store EPIGRAIN®
-Keep the medicine out of the reach of children.
- Do not store above 30°C.
-The validity date which written after the EXP on the carbon indicates the last day of the month.
- **EPIGRAIN®** does not require any special storage conditions.
- Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. Further information

a. What EPIGRAIN® contains
The active substance is: TOPIRAMATE
EPIGRAIN® 25: Each Film coated tablet contains 25 mg topiramate in packs of 60 Tablets.
EPIGRAIN® 50: Each Film coated tablet contains 50 mg topiramate in packs of 60 Tablets.
EPIGRAIN® 100: Each Film coated tablet contains 100 mg topiramate in packs of 60 Tablets.
EPIGRAIN® 200: Each Film coated tablet contains 200 mg topiramate in packs of 60 Tablets.
hospital packs are also available (500.1000),
not all pack sizes are available in all countries.

b. Physical Description:
EPIGRAIN®25: White round, biconvex tablets 6.1±0.1mm in diameter and 3.3±0.2mm in thickness
EPIGRAIN®50: Yellow, round, biconvex tablets 8.1±0.1mm in diameter and 4.00±0.2mm in thickness.
EPIGRAIN®100: Orange, oblong, biconvex tablets 6.6±mm*13.6±0.1mm in diameter and 4.5±0.2mm in thickness.
EPIGRAIN®200: Pink, oblong, biconvex tablets 7.7±0.1mm*19.3±0.1mm in diameter and 6.0±0.2mm in thickness.
Excipients: Microcrystalline Cellulose, Mannitol, Sodium Starch Glycolate type A, Starch Pregelatinized L.M, CrosPovidone, Povidone, Magnesium Stearate, Carnauba Wax, OPADRY white (25mg) or OPADRY white/Yellow (50mg) or OPADRY orange (100mg) or OPADRY pink (200mg).
- Pharmaceutical form: Film coated tablet.

c. Marketing Authorization Holder and Manufacturer
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries
Almwaqqar – Amman, Jordan
Tel.: +962-6-4050092 Fax: +962-6-4050091
P.O. Box: 1019 Amman 11947 Jordan
Email: info@tqpharma.com

d. This leaflet was last approved in 08/ 2017; version number I-EPIGRAIN-EPG-LM0-R0/AE

This is a medicament
- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor
- Keep medicament out of the reach of children.

COUNCIL OF ARAB HEALTH MINISTERS
UNION OF ARAB PHARMACISTS

2156

2156

Dimension 20 X 30 Black

20 cm

إبيـــغرين

توبيـــراميت

TQ PHARMA Total Quality
شركة التقدم للصناعات الدوائية
Al-Taqaddom Pharmaceutical Industries

قم بقراءة هذه النشرة جيدا قبل استعمال أو تناول هذا الدواء
-احتفظ بهذه النشرة، لأنك قد تحتاج اليها لاحقا.
-في حال كانت لديك أي أسئلة تتعلق بهذا المستحضر قم باستشارة الطبيب أو الصيدلي.
-ان هذا الدواء قد تم صرفه خصيصا لك بناء على وصفة طبية، و لهذا يجب عليك عدم اعطائه لأي شخص، قد يضر به، حتى و ان كان هذا الشخص يعاني من نفس الأعراض التي سبق و أن عانيت منها.
-قم بالاتصال بطبيبك المعالج أو الصيدلي في حال زيادة حدة الأعراض الجانبية أو الاصابة بعرض جانبي لم يتم ذكره في هذه النشرة.

تحتوي هذه النشرة على:
١. ما هو **ابيغرين** و ما هي دواعي استعماله.
٢. قبل القيام بتناول أو استعمال **ابيغرين**.
٣. طريقة استعمال **ابيغرين**.
٤. الأعراض الجانبية المحتملة
٥. ظروف تخزين **ابيغرين**
٦. معلومات اضافية

١. ما هو ابيغرين و ما هي دواعي استعماله

المجموعة العلاجية:
هو دواء مضاد للاختلاج (مضاد للصرع) الرمز العلاجي له NO3AX11

الاستطبابات

أ. الصرع:
- يستخدم **ابيغرين** كعلاج مفرد في المرضى الذين تم تشخيصهم حديثا بالصرع او عند التحويل ليكون العلاج الوحيد في المرضى الذين يعانون من الصرع.
- يستخدم **ابيغرين** كعلاج مساعد للبالغين والاطفال الذين يعانون من نوبات بدائيه جزئية، والتشنجات المرتبطة بمتلازمة لنوكس ــ غاستوت، التوترية الرمية المعممة.

ب. الصداع النصفي:
يستخدم **ابيغرين** في البالغين للوقاية من الصداع النصفي، لم يتم دراسة فعالية **ابيغرين** في العلاج الحاد للصداع النصفي

٢. قبل القيام بتناول أو استعمال ابيغرين

أ. لا تأخذ ابيغرين:
اذا كنت تعاني من فرط الحساسية لاي مكون من مكونات هذا المنتج.

ب. الاحتياطات عند استعمال ابيغرين:

١. انسحاب الابيغرين:
في المرضى الذين يعانون من التشنجات او الصرع سواء لديهم تاريخ قديم ام لا، يجب ان يتم توقيف الادوية المضادة للصرع بما فيها **ابيغرين** تدريجيا، للحد من احتمال حدوث التشنجات او زيادة تكرارها. في التجارب السريريه على المرضى البالغين المصابين بالصرع خفضت الجرعة اليومية على فترات اسبوعيه بنسبه ٥٠ الى ١٠٠ ملغم، اما في حالات الوقاية من الصداع النصفي خفضت الجرعة من ٢٥ الى ٥٠ ملغم في البالغين الذين يتلقون جرعة تصل الى ١٠٠ ملغم/ يوم. في التجارب السريرية على الاطفال تم توقيف **ابيغرين** تدريجيا على مدى ٢ الى ٨ اسابيع، في الحالات التي تتطلب توقيف سريع لدواء **ابيغرين** طبيا، ينصح بالمراقبة المناسبة.

٢. القصور الكلوي:
تعتبر الكلى الطريق الرئيس للتخلص من التوبيراميت غير المتحول ومستقبلاته، حيث ان طرح الكلى للتوبراميت يعتمد على وظيفة الكلية بغض النظر عن عمر المريض. في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي حاد او متوسط قد يأخذ الدواء من ١٠ الى ١٥ يوم للوصول الى حالة الاستقرار في تركيزات البلازما بالمقارنة مع المرضى الذين يمتلكون وظيفة كلى طبيعية حيث يأخذ من ٤ الى ٨ ايام. كما هو الحال في جميع المرضى فانه يجب ان نسترشد بجدول المعايرة بالاعتماد على النتيجة السريرية (اي السيطره على التشنجات وتجنب الاثار الجانبية) مع العلم ان الشخص الذي يعاني من قصور كلوي معروف قد يحتاج الى وقت اطول للوصول الى حالة الاستقرار مع كل جرعة.

٣. الاماهة:
تم الابلاغ عن متلازمة قلة وعدم التعرق عند استخدام التوبيراميت. قد تحدث قلة التعرق وارتفاع في درجه حرارة الجسم خاصة في الاطفال الذين يتعرضون لدرجات حرارة محيطة مرتفعة. شرب السوائل اثناء استخدام توبيراميت ضروري جدا حيث ان شرب السوائل يمكن ان يقلل من خطر حدوث حصى في الكلى، شرب السوائل بشكل مناسب قبل او خلال القيام بالانشطة كممارسة التمارين او التعرض لدرجات حرارة دافئة قد يقلل من مخاطر الاثار الجانبية المرتبطة بالحرارة.

٤. اضطراب المزاج/ الاكتئاب:
تم ملاحظة حدوث زيادة في اضطراب المزاج والاكتئاب اثناء العلاج باستخدام التوبيراميت.

٥. الانتحار / التفكير في الانتحار:
تم ملاحظة زيادة خطر الافكار او السلوك الانتحاري في المرضى الذين يتناولون الادوية المضادة للصرع بما فيها **ابيغرين** أيا كان الاستخدام، ولذلك ينبغي مراقبة علامات التفكير والسلوك الانتحاري على المرضى، وينبغي النظر في العلاج المناسب، حيث يجب ان تظهر علامات التفكير او السلوك الانتحاري على المريض ويتم اسداء النصح له (و لمقدمي الرعاية للمرضى عند الحاجة) للحصول على النصيحة الطبية الفورية.

٦. حصى الكلى:
قد يكون بعض المرضى وخاصة اولئك الذين لديهم استعداد لحدوث داء الكلى في خطر متزايد لتشكيل حصى كلوية ولحدوث الاعراض والعلامات المرتبطة بها مثل المغص الكلوي، والم الكليه، والم الخاصرة. تشمل عوامل الخطر لداء الكلى قبل تشكيل الحصى، وجدود تاريخ عائلي لتحصي الكليه وفرط كالسيوم البول، لايمكن لاي من عوامل الخطر هذه التنبؤ بشكل موثوق بتشكيل الحصى اثناء المعالجة بالتوبيراميت، اضافة الى ذلك قد يسهم تناول ادوية اخرى بزيادة خطر حدوث حصى الكلى في بعض المرضى.

٧. اختلال كبدي:
يجب توخي الحذر في المرضى الذين يعانون من ضعف كبدي عند استخدام التوبيراميت حيث يمكن ان يقل لديهم طرح التوبراميت من الجسم.

٨. قصر النظر، والجلوكوما منغلق الزاوية الثانوي:
تم الابلاغ عن حدوث متلازمة تتكون من قصر النظر الحاد المرتبط مع الجلوكوما منغلق الزاويه الثانوي في المرضى الذين يتلقون العلاج باستخدام **ابيغرين**، تشمل الاعراض بداية انخفاض حاد في حدة البصر و/ او آلام العين، قد تشمل النتائج على قصر النظر، اضمحلال حجرة العين الامامية، احتقان (احمرار) العين وزيادة ضغط العين. قد او قد لا يحدث توسع في حدقة العين، قد يرافق هذه المتلازمة حدوث انضباب حاجبي مع غلوكوما منغلق الزاوية الثانوي. عادة ما تحدث هذه الاعراض في غضون شهر واحد من بدء العلاج باستخدام **ابيغرين**، يشمل العلاج على التوقف عن استخدام **ابيغرين** في اسرع وقت ممكن وذلك حسب رأي الطبيب المعالج، واتخاذ التدابير المناسبة للحد من ضغط العين حيث تؤدي هذه التدابير الى انخفاض في ضغط العين. قد يؤدي ارتفاع ضغط العين ايا كان المسبب له، الى مضاعفات خطيرة بما فيها فقدان دائم للبصر، اذا ترك دون علاج.

٩. عيوب في المجال البصري:
بشكل مستقل عن ارتفاع ضغط العين، تم الابلاغ عن حدوث عيوب في المجال البصري في المرضى الذين يتناولون علاج توبراميت، وقد لوحظ في التجارب السريرية انعكاس معظم هذه الاحداث بعد التوقف عن استخدام توبراميت. اذا لوحظ حدوث اي مشاكل بصرية اثناء العلاج باستخدام توبراميت ينبغي ايقاف الدواء.

١٠. الحماض الايضي:
ارتبط حدوث فرط كلوريد الدم، الفجوة غير الانيونية، والحماض الايضي (اي انخفاض بيكربونات المصل تحت النطاق المرجعي الطبيعي في غياب قلاء الجهاز التنفسي) مع العلاج بالتوبيراميت، ويرجع هذا الانخفاض في بيكربونات المصل الى تأثير توبراميت المثبط على انيدراز الكربونية القلوية. عموما يحدث انخفاض في البيكربونات في وقت مبكر من العلاج على الرغم من انه يمكن ان يحدث في اي وقت اثناء العلاج. هذه الانخفاضات عادة ما تكون خفيفة الى معتدلة (انخفاض متوسط قدره ٤ مليمول/ لتر عند استخدام جرعات تبلغ ١٠٠ملغم/ يوم او اكثر لدى البالغين، وحوالي ٦ ملغم / كغ / يوم في المرضى الاطفال). نادرا ما يشهد المرضى انخفاضات الى قيم اقل من ١٠ مليمول/ لتر. قد تزيد بعض العلاجات اوالامراض التعرض للحماض (مثل امراض الكلى، واضطرابات الجهاز التنفسي الحادة، والحالات الصرعية، الاسهال، الجراحة، النظام الغذائي الكيتوني، او بعض الادوية) من تأثير التوبيراميت في خفض البيكربونات. يمكن ان يُقلل الحماض الايضي المزمن في المرضى الاطفال من معدلات النموَ. لم يتم التحقق من تأثير التوبيراميت على النمو والمضاعفات المرتبطة بالعظام بشكل منتظم في مجموعات الاطفال او البالغين. اعتمادا على الظروف الكامنة، ينصح باجراء التقييم المناسب بما في ذلك مستويات بيكربونات المصل مع العلاج بالتوبيراميت. اذا حدث الحماض الايضي واستمر، ينبغي الحد من الجرعة او وقف استخدام توبراميت (باستخدام التخفيض المستمر للجرعة).

المكملات الغذائيه:
يتم استخدام المكملات الغذائية او زيادة تناول الطعام اذا لوحظ حدوث نقصان في وزن المريض اثناء العلاج.

ج. التداخلات الدوائية عند أخذ هذا المستحضر مع أي أدوية أخرى أو أعشاب أو مكملات غذائية:
رجاءً قم باعلام الطبيب او الصيدلي اذا كنت تتناول أو قد تناولت مؤخرا أية أدوية اخرى، بما في ذلك الأدوية التى تصرف دون وصفة طبية بما فيها الأدوية العشبية.
ولأغراض هذا القسم، تُعرف جرعة عدم التأثير بأنها تغير ≥ ١٥ ٪.

آثار الأدوية الاخرى المضادة للصرع على ابيغرين:
يقلل الفينيتون والكارباميزابين من تركيز **ابيغرين** في البلازما، قد يحتاج **ابيغرين** الى تعديل جرعته عند اضافة او توقيف هذه الادوية، ينبغي ان يتم ذلك عن طريق المعايرة للوصول الى التأثير السريري المطلوب. لا ينبغي تعديل جرعه **ابيغرين** عند اضافة او توقيف حمض الفالبوريك وذلك لعدم حدوث تغييرات كبيرة سريريا بتراكيز البلازما له.

وفيما يلي تلخيص لنتائج هذه التداخلات:
فينيتون (يقل تركيز ابيغرين بمقدار ٤٨٪) كاربامزابين (يقل تركيز ابيغرين بمقدار ٤٠٪)، لا يوجد هناك دراسات على تركيزات ابيغرين بما يتعلق بحمض الفالبوريك، لاموتريجين، فينوباربتال، لا يوجد هناك دراسات على تركيز بريميدون.

تأثير الابيغرين على الادويه الاخرى المضاده للصرع:
لم يلاحظ حدوث اي تأثير على تراكيز البلازما في حالة الاستقرار لعلاج **ابيغرين** عند اضافة الادوية الاخرى المضادة للصرع مثل (الفينيتون، الكاربامزابين، حمض الفالبوريك، فينوباربتال، بريميدون) الا في بعض المرضى حيث يؤدي اضافة **ابيغرين** الى دواء الفينيتون الى زيادة في تركيزات البلازما لدواء الفينيتون، قد يعود ذلك بسبب تثبيط ايزوفورم انزيم محدد الاشكال (CYP2C19)، لذلك يجب رصد مستويات الفينيتون لاي مريض تظهر عليه علامات سريرية او اعراض سمية لاستخدام الفينيتون. اشارة دراسة التداخل الدوائي في المرضى الذين يعانون من الصرع ان اضافة توبراميت الى علاج لاموتريجين ليس له اي تأثير على تراكيز البلازما في حالة الاستقرار لعلاج لاموتريجين عند استخدام توبراميت بجرعة تصل من ١٠٠ الى ٤٠٠ ملغم/ يوم. بالاضافة الى ذلك لا يوجد هناك اي تأثير على تراكيز البلازما المستقرة لعلاج توبراميت في اثناء او بعد التوقف عن استخدام دواء لاموتريجين (متوسط الجرعة ٣٢٧ملغم/ يوم).

التداخلات الدوائية الأخرى
- ديجوكسن: في دراسة جرعة واحدة، انخفضت منطقة ديجوكسن المصلية في منحنى تركيز البلازما بنسبه ١٢ ٪ عندما تم اعطاؤه مع **ابيغرين**، لم يتم تحديد الاهمية السريرية لهذه الملاحظة، يجب ايلاء عناية فائقة للمراقبة الروتينية لتركيز ديجوكسن في مصل الدم عند اضافة او توقيف **ابيغرين**.
- وسائل منع الحمل عن طريق الفم: في دراسه التداخل الدوائي للمرضى الاصحاء الذين يتناولون موانع الحمل عن طرق الفم و التي تحتوي ١ ملغم نورثندرون بالاضافة الى ٣٥ ميكروغرام اثينيل استرديول، لم يكن مع التغييرات اي دلائل احصائية في متوسط تعرض **ابيغرين** لاي مكون من وسائل منع الحمل عن طريق الفم وذلك لعدم وجود ادويه اخرى بجرعات من ٥٠ الى ٢٠٠ ملغم/ يوم. يجب الاخذ بعين الاعتبار ان فعالية موانع الحمل عن طريق الفم قد تقل مع ا حتماليه زيادة النزيف في المرضى الذين يتاولون **ابيغرين** مع موانع الحمل المركبة، يجب سؤال المريض اذا ما كان مانع الحمل المستخدم من النوع الذي يحتوي على الاستروجين وذلك لملاحظه اي تغيير في انماط النزيف لديه.
- الليثيوم: تم ملاحظة حدوث انخفاض ملحوظ في التعرض الجهازي لليثيوم عند اعطائه مع ٢٠٠ ملغم / يوم من توبراميت، في المرضى الذين يعانون من اضطراب ثنائي القطب، لم يتغير التأثير الدوائي لليثيوم اثناء استخدامه مع توبراميت، على الرغم من ملاحظة زيادة التعرض الجهازي له عندما وصلت جرعة توبراميت لحد ٦٠٠ ملغم/ يوم، لذلك يجب مراقبة مستويات الليثيوم عند تزامنه مع توبراميت.
- ريسبيريدون: اظهرت دراسات تداخل الدواء التي اجريت في جرعة واحدة ومتعددة على المتطوعين الاصحاء والمرضى الذين يعانون من اضطرابات ثنائية القطب نتائج مماثلة، حيث انه لا يوجد تغيرات كبيرة سريريا عند التعرض لعلاج ريسبيريدون او توبراميت، لذلك فان هذا التاخل ليس من المرجح ان يكون ذو اهميه سريرية.
- هيدروكلوروثيازايد: اظهرت دراسه التداخل الدوائي على المتطوعين الاصحاء ان حالة الاستقرار لعلاج هيدروكلوروثيازايد هي ٢٥ ملغم كل ٢٤ ساعة بينما لعلاج توبراميت هي ٩٦ ملغم كل ١٢ ساعة عندما تم اعطاء كلا منهما منفردا و عندما يتم دمجهما معا، لذلك فانه عند اضافة هيدروكلوروثيازايد مع علاج توبراميت قد نحتاج الى معايرة جرعة توبراميت، ولكن حالة الاستقرار الدوائية لهيدروكلوروثيازايد لم تتأثر باضافة توبراميت. اثبتت الدراسات المخبرية انخفاض في بوتاسيوم الدم بعد اضافة توبراميت او هيدروكلوروثيازايد حيث يكون الانخفاض اكبر عندما يتم اعطاء العلاجين معا.
- ميتفورمين: عند دراسة التداخل الدوائي على المتطوعين الاصحاء قيمت حالة دوائية ثابتة من الميتفورمين و توبراميت في البلازما عندما تم اعطاء المتطوعين الميتفورمين منفردا، وعندما تم اعطاؤه واعطاء التوبيراميت في نفس الوقت. الاهمية السريرية لتوبراميت على الميتفورمين ليست واضحة، يبدو ان الطرح من البلازما لعلاج توبراميت يقل عندما يتم اعطاؤه مع ميتفورمين، التغيير في طرح العلاج غير معروف، عندما يتم اعطاء **ابيغرين** او توقيفه في المرضى الذين يتناولون ميتفورمين يجب اعطاء الانتباه الدقيق للسيطرة الكافية على وضع مرض السكري.
- بيوغليتازون: عند دراسة التداخل الدوائي على المتطوعين الاصحاء قيمت حاله دوائية ثابتة لعلاج توبراميت و بيوغليتازون عندما تم اعطاء كل منهما منفردا وعند اعطاؤهما معا، الاهمية الدوائية ليست معروفة، عندما يتم اضافة **ابيغرين** مع العلاج بيوغليتازون او العكس فانه يجب الانتباه الدقيق للسيطرة على وضع مرض السكري.
-غليبيرايد: عند دراسة التداخل الدوائي في المرضى الذين يعانون من مرض السكري من النوع ٢ قيمت الحالة الدوائية المستقرة لعلاج غليبيرايد بانها ٥ ملغم/ يوم عندما تم اعطاؤه منفردا وعندما تم اعطاؤه مع توبراميت كانت ١٥٠ملغم/ يوم. لم تتأثر الحالة الدوائية الثابتة لعلاج توبراميت باضافة غليبيرايد، عندما يتم اضافة توبراميت لعلاج غليبيرايد او العكس فانه يجب اعطاء انتباه دقيق للسيطرة على وضع مرض السكري.

أشكال أخرى من التداخلات
- المواد التي تساهم في تشكيل حصى الكلى: قد يزداد خطر تشكيل حصى الكلى اذا تم استخدام علاج **ابيغرين** مع المواد الاخرى التي قد تساهم في تشكيل الحصى، حيث يجب التوقف عن استخدام هذه المواد عند استخدام علاج **ابيغرين** لانها قد تشكل بيئة مناسبة لتكوين هذه الحصى.
- حمض الفالبوريك: يرتبط استخدام حمض الفالبوريك مع توبراميت بزيادة مستوى امونيا الدم مع او بدون وجود اعتلال بالدماغ في المرضى الذين يتناولون كل دواء على حدة، هذه الاعراض الجانبية تراجعت عند وقف احد هذان العلاجان، لم يتم ذكر العلاقة بين زيادة مستوى الامونيا واستخدام توبراميت وحده او مع الادوية الاخرى المضادة للصرع. انخفاض درجه حراره الجسم تعني انخفاض غير مقصود في درجه حرارة الجسم الطبيعية اقل من ٣٥ درجة مئوية. قد يحدث هذا الانخفاض في درجه حرارة الجسم عند استخدام توبراميت مع حمض الفالبوريك في حال وجود او عدم وجود الامونيا، يحدث هذا الاثر الجانبي عند استخدام توبراميت مع حمض الفالبوريك بعد البدء بالعلاج مع حمض الفالبوريك او بعد زيادة الجرعة اليومية له.

د. تناول ابيغرين مع الطعام والشراب
لا يوجد هناك اي تأثير للطعام على التوافر الحيوي لعلاج توبيراميت.

هـ. الحمل والرضاعة
الحمل:
اظهرت الدراسات على الارانب ان توبراميت يخترق المشيمة، بينما لا يوجد هناك دراسات واضحة وكافية على استخدام **ابيغرين** في المرأة الحامل. قد يسبب **ابيغرين** عند اعطاءه للمرأة الحامل خطرا على الجنين حيث اثبتت البيانات من سجلات الحمل ان الرضع الذين تعرضوا لعلاج توبراميت في خطر متزايد لحدوث التشوهات الخلقية (على سبيل المثال العيوب القحفية الوجهية، مثل الشفة المشقوقة/ الحنك، تشوه خلقي في الذكور و التي يفتح فيها مجرى البول على القضيب، بالاضافة للتشوهات التي تصيب مختلف اجزاء الجسم) قد يحدث ذلك سواءً عند استخدام توبراميت وحده او كجزء من العلاج. بالاضافة الى ذلك لوحظ ان استخدام توبراميت بالاضافة للادوية الاخرى المضادة للصرع له تأثيرات مسخية مقارنة مع استخدامه منفردا، اظهرت البيانات ان استخدام **ابيغرين** كعلاج منفرد ادى الى ولادة اطفال ذوو اوزان منخفضة اقل من ٢٥٠٠ غرام، حيث ابلغ سجل حمل واحد عن توآتر متزايد للرضع الذين كانوا يعانون من انخفاض في اوزانهم. يجب استخدام **ابيغرين** خلال الحمل اذا كانت الفائدة المرجوة منه تفوق المخاطر المحتمله على الجنين، يجب على الطبيب المختص تحديد الفوائد والمخاطر المتوقعة والنظر في الخيارات العلاجية البديلة. اخبري طبيبك اذا كنت حامل او اصبحت حامل اثناء العلاج، يجب اعلام المريضة بالمخاطر المحتملة على الجَنين.

الرضاعة الطبيعية:
يفرز توبراميت في حليب الارانب المرضعة، لكن لا يوجد دراسات كافية على افرازه في حليب الام، تتوقع دراسات قليلة افراز توبراميت في حليب الام، ولان معظم الادوية يتم افرازها في حليب الام لذلك يجب اتخاذ القرار اما بالتوقف عن الرضاعة الطبيعية او ايقاف الدواء، مع الاخذ بعين الاعتبار اهمية الدواء بالنسبة للام.

و. القيادة واستعمال الآلات
يعمل **ابيغرين** على الجهاز العصبي المركزي ويمكن ان ينتج عنه النعاس، الدوخة او اية اعراض اخرى ذات صلة، وربما تسبب اضطرابات بصرية و/ أو عدم وضوح في الرؤية، هذه الاعراض الجانبية قد تكون خطيرة على المرضى الذين يقودون المركبات او يقومون بتشغيل الالات، لذلك يجب على المريض معرفة تأثير الدواء على نفسة قبل القيام بهذه الاعمال.

٣. طريقة استعمال ابيغرين:
تناول **ابيغرين** دائما بالطريقة التي أخبرك بها طبيبك. تحقق مع طبيبك أو الصيدلي اذا لم تكن متأكدا.

الجرعة:
من المستحسن أن يبدأ العلاج بجرعة منخفضة تليها المعايرة للوصول إلى الجرعة الفعالة.

الصرع – العلاج المساعد:
• **البالغين:** يجب ان يبدأ العلاج بجرعة تتراوح من ٢٥ الى ٥٠ ملغم مرة مساءً لمدة اسبوع واحد، وقد تم الابلاغ عن جرعات اولية اقل ولكن لم يتم دراستها بشكل منهجي، ثم بعد اسبوع او اسبوعين يجب زيادة الجرعة من ٢٥ الى ٥٠ ملغم/ يوم ويتم اخذها مقسمة الى جرعتين، ثم يتم تحديد الجرعة بالاعتماد على النتائج السريرية، قد تتحقق فعالية الدواء عند بعض المرضى بعد استخدام جرعة واحدة يوميا. عند استخدام الدواء في التجارب السريرية كعلاج مساعد تكون الجرعة الفعالة هي ٢٠٠ ملغم وهي اقل جرعة تمت دراستها، وتعتبر اقل جرعة فعالة. تتراوح الجرعة اليومية من ٢٠٠ الى ٤٠٠ ملغم مقسمة على جرعتين. حيث تلقى بعض المرضى الجرعة القصوى حيث يمكن ان تصل الى ١٦٠٠ ملغم يوميا. يتم تطبيق هذه الجرعات على جميع البالغين بما فيهم كبار السن، في حال غياب امراض الكلى
• **الأطفال الذين تتراوح أعمارهم من سنتين فما فوق:** الجرعة اليومية الموصى بها من **ابيغرين** كعلاج مساعد تتراوح تقريبا من ٥ الى ٩ ملغم / كغ / يوم مقسمة الى جرعتين يوميا. يجب ان تبدأ معايرة الدواء من ٢٥ ملغم (او اقل بالاعتماد على مدى من ١ الى ٣ ملغم/ كغ / يوم) تؤخذ مساءً بما يتعلق في الاسبوع الاول، ثم يجب زياة الجرعة من خلال اسبوع الى اسبوعين من ١ الى ٣ ملغم/ كغ/ يوم (يتم اعطاؤها مقسمة على جرعتين)، للحصول على الاستجابة السريرية المثلى، يجب تحديد الجرعة بالاعتماد على النتائج السريرية. تم دراسه جرعات يومية تصل الى ٣٠ ملغم/ كغ/ يوم وكانت جيدة التأثير.

الصرع – كعلاج وحيد:
عندما يتم توقيف الادوية الاخرى المضادة للصرع المصاحبة لعلاج توبراميت ليصبح العلاج فقط باستخدام توبراميت منفردا، يجب الاخذ بعين الاعتبار تأثير ذلك على السيطرة على النوبات، الا اذا كانت سلامة المريض تستدعي توقيف مفاجئ للادوية الاخرى المضادة للصرع، يوصى بالتوقيف التدريجي للادوية الاخرى المضادة للصرع التي تستخدم مع توبراميت بما يعادل ثلث الجرعه كل اسبوعين، عندما يتم سحب الادوية التي تحفز الانزيم سوف تزداد مستويات توبراميت وقد يكون هناك حاجة لتقليل جرعة توبراميت اذا تم الاشارة الى ذلك سريريا.
• **البالغين:** يجب ان تبدأ معايرة الجرعة من ٢٥ ملغم مساءً لمدة اسبوع واحد، ثم يجب زيادتها على فترة تتراوح ما بين اسبوع الى اسبوعين من ٢٥ الى ٥٠ ملغم يوميا مقسمة على جرعتين، في الاشخاص الذين لم يتحملوا زيادة الجرعه اما ان يتم زيادة الجرعة بشكل قليل، او ان يتم زيادة الفترة بين كل زيادة للجرعه المستخدمة والاخرى، حيث يجب ان يتم تحديد الجرعة وكمية الزيادة فيها حسب النتائج السريرية. ان الجرعة اليومية الفعالة الموصى بها لدواء توبراميت كعلاج وحيد في البالغين هي ١٠٠ ملغم/ يوم، حيث تبلغ اعلى جرعة يومية موصى بها ٥٠٠ ملغم. بعض المرضى الذين يعانون من اشكال معينه من الصرع قد تحملوا توبراميت بجرعه ١٠٠٠ملغم/ يوم. هذه الجرعات تم تطبيقها على جميع البالغين بما فيهم كبار السن في حال لم يكن لديهم اي امراض تتعلق بالكلى.
• **الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنتين فما فوق:** يجب ان يبدأ العلاج بالنسبة للاطفال الذين تبلغ اعمارهم سنتين فما فوق من ٥ الى ١٠ ملغم/ كغ تؤخذ مساءً في الاسبوع الاول من العلاج، ثم يجب زيادة الجرعة في فترة من اسبوع الى اسبوعين من ٠,٥ الى ١ ملغم/ كغ/ يوم، مقسمة على جرعتين. الاطفال الذين لم يتحملوا زيادة الجرعة اما ان يتم زيادة الجرعة بشكل قليل، او ان يتم زيادة الفترة بين كل زيادة للجرعه المستخدمة والاخرى، حيث يجب ان يتم تحديد الجرعة وكمية الزيادة فيها حسب النتائج السريرية. ان الجرعة اليومية الفعالة الموصى بها لدواء توبراميت كعلاج وحيد في الاطفال من عمر السنتين فما فوق هي من ١٠٠ الى ٤٠٠ ملغم/ يوم. قد تصل الجرعة في الاطفال الذين تم تشخيصهم حديثاً بنوبات بدائية جزئية الى ٥٠٠ ملغم/ يوم.

الصداع النصفي:
• **البالغين:** ان الجرعة اليومية الموصى بها من علاج توبراميت للوقاية من الصداع النصفي هي ١٠٠ملغم/ يوم مقسمة على جرعتين. تبدأ معايرة الجرعة في ٢٥ ملغم تؤخذ مساءً لمدة اسبوع، ثم يجب زيادة الجرعة من ٢٥ملغم/ يوم تعطى على مدار اسبوع واحد، في حال لم يتحمل المريض زيادة الجرعة يمكن زيادة الفترة بين الجرعات. قد تحدث الاستفادة في بعض المرضى عند جرعة يومية تبلغ ٥٠ ملغم/ يوم. وقد يتلقى بعض المرضى جرعة يومية قد تصل الى ٢٠٠ ملغم/ يوم. حيث يجب ان يتم تحديد الجرعة وكمية الزيادة فيها حسب النتائج السريرية.

فئات خاصة:

الاطفال (حتى ١٢ سنة من العمر):
يتميز الاطفال بطرح اعلى و نصف عمر اقل من التوبيراميت مقارنة مع البالغين، لذلك فان تركيز البلازما من التوبيراميت على نفس الجرعة من ملغم/ كغ تكون اقل بالاطفال مقارنة مع البالغين. مع العلم بان البالغين الذين يتناولون الادوية الاخرى المضادة للصرع و التي تحفز انزيمات الكبد تقل لديهم تركيزات البلازما في حالة الاستقرار من توبراميت.

البالغين: لا يتغير طرح البلازما من توبيراميت في البالغين في حال غياب امراض الكلى.

القصور الكلوي: يقل طرح توبيراميت من البلازما في المرضى الذين يعانون من اختلال متوسط و حاد في وظائف الكلى، حيث يكون معدل تخليص الكلى اقل من ٧٠ مليلتر/ دقيقه. كنتيجة لذلك يتوقع ان يكون تركيز البلازما في الحالة المستقرة من الجرعة المعطاة اعلى في حالة القصور الكلوي مقارنة مع الاشخاص الذين يمتلكون وظائف كلى طبيعيه. بالاضافة الى ذلك فان الاشخاص الذين يعانون من قصور كلوي يستغرقون وقت اطول للوصول الى الحالة المستقرة بعد كل جرعة. في الاشخاص الذين يعانون من قصور كلوي متوسط او حاد فان الجرعة الموصى بها هي نصف الجرعة المعتادة. يتم ازالة توبيراميت بفعالية عن طريق غسيل الكلى. قد يسبب غسيل الكلى لفترات طويلة الى تدني مستويات توبيراميت عن المستوى المطلوب المضاد للتشنجات، لتجنب الانخفاض السريع في مستويات توبيراميت في البلازما اثناء غسيل الكلى، قد يكون هناك حاجة لجرعة اضافية من توبيراميت، لذلك يجب الاخذ بعين الاعتبار
١- المدة المستغرقة في غسيل الكلى.
٢- معدل الطرح لنظام الغسيل المستخدم.
٣- فعالية طرح الكلى في المريض الذي يتم معالجته بعملية غسيل الكلى.

ضعف وظائف الكبد: يقل معدل طرح توبيراميت من البلازما بنسبة ٢٦٪ في المرضى الذين يعانون من اختلال متوسط الى حاد في وظائف الكبد. لذلك يجب اعطاء توبيراميت بحذر في المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكبد.

فرط الجرعه:
إذا تناولت أكثر مما وصف لك طبيبك من **ابيغرين**، يجب عليك التحدث مع طبيبك أو الصيدلي فورا.

العلامات والاعراض:
تشمل العلامات والاعراض المصاحبة لفرط الجرعة من توبيراميت على ما يلي: تشنجات، نعاس، اضطرابات في الكلام، عدم وضوح في الرؤية، رؤية مزدوجة، ضعف بالنشاط العقلي، خمول، تنسيق غير طبيعي، ذهول، انخفاض ضغط الدم، الام في البطن، اثارة، دوخة واكتئاب، في معظم الاحيان لم تكن العواقب السريرية لفرط جرعة توبيراميت شديدة الخطورة، لكن تم رصد حالات وفيات نتجت عن تناول جرعات زائدة من ادوية متعدده بما فيها توبيراميت. قد يحدث حماض اميني شديد نتيجة الجرعات الزائدة من توبيراميت. تم رصد اعلى جرعة زائدة من توبيراميت حيث تم احتسابها بما يتراوح ٩٦ الى ١١٠ غرام، حيث ادت الى حدوث غيبوبة استمرت من ٢٠ الى ٢٤ ساعه ثم تلاها حدوث شفاء تام بعد ٣ الى ٤ ايام.

العلاج: في حال تم تناول جرعة زائدة من توبيراميت اذا كان الابتلاع حديثا، يجب تفريغ المعدة على الفور عن طريق عمل غسيل للمعدة او عن طريق تحريض التقيؤ. أثبت مخبريا ان الفحم المنشط يقوم على امتصاص توبيراميت. حيث يجب ان يكون العلاج فعالا. وقد اثبت ان غسيل الكلى هي طريقة فعالة في ازالة توبيراميت من الجسم. وكذلك ينصح المريض بشرب السوائل بشكل جيد.

اذا نسيت تناول ابيغرين:
إذا نسيت أخذ الجرعة، خذها حالما تذكرتها.
ومع ذلك، إذا كان الوقت قريبا من الجرعة التالية، تخطى الجرعة المنسية. لا تأخذ جرعة مضاعفة (جرعتين في نفس الوقت) لتعويض الجرعة المنسية. اذا كانت لديك أية اسئلة أخرى حول طريقة استعمال هذا الدواء، اسأل الطبيب أو الصيدلي.

٤. الأعراض الجانبية المحتملة
كباقي الادوية الاخرى، قد يسبب **ابيغرين** أعراض جانبية، على الرغم انها قد لا تصيب الجميع كانت معظم ردود الفعل السلبية خفيفة إلى معتدلة في شدتها.
- تتضمن الاثار الجانبية في البالغين الذين يتلقون علاج مساعد من توبيراميت في حاله الصرع على نسبه اكبر من ٥ ٪ في جرعه تتراوح من ٢٠٠ الى ٤٠٠ ملغم / يوم وتشمل على:
نعاس، دوخه، اعياء، تهيج، نقصان في الوزن، تبلد الذهن، بطء الفكر المشترك لكثير من اضطرابات الدماغ، خدران او وخز في العضلات، شفع، التنسيق غير الطبيعي، غثيان، رأرأة، خمول، فقدان الشهية، تلعثم، عدم وضوح في الرؤية و ضعف في الذاكرة، اسهال.
- تتضمن الاثار الجانبية في الاطفال الذين يتلقون علاج مساعد من توبيراميت في حاله الصرع على نسبه اكبر من ٥ ٪ في جرعه تتراوح من ٥ الى ٩ ملغم / كغ/ يوم وتشمل على:
فقدان الشهية، اعياء، نعاس، سبات، تهيج، اضطرابات في التركيز، انخفاض في الوزن، عدوان، حكة، تصرفات غير طبيعية، فقدان في التوازن، امساك.
- تتضمن الاثار الجانبية في البالغين الذين يتلقون علاج وحيد من توبيراميت في حاله الصرع على نسبه اكبر من ٥٪ في جرعه ٤٠٠ ملغم/ يوم وتشمل على:
خدران او وخز في العضلات، انخفاض في الوزن، اعياء، فقدان الشهية، كآبة، ضعف في الذاكرة، قلق، اسهال، فقد القوة، تشوه في الشعور بالتذوق، نقص الحس.
- تتضمن الاثار الجانبية في الاطفال الذين يتلقون علاج وحيد من توبيراميت في حاله الصرع على نسبه اكبر من ٥٪ في جرعه ٤٠٠ ملغم/ يوم وتشمل على:
وخز وخدران في العضلات، اسهال، اضطرابات في التركيز، حمى، تساقط الشعر.
- تتضمن الاثار الجانبية في البالغين الذين يتلقون توبيراميت كوقاية من الصداع النصفي على نسبه اكبر من ٥٪ في جرعه ١٠٠ملغم/ يوم وتشمل على: وخز وخدران في العضلات، اعياء، غثيان، اسهال، نقصان في الوزن، تشوه الشعور بالتذوق، فقدان الشهية، ارق، نقص الحس، اضطرابات في التركيز، نعاس، اضطرابات في اللغة التعبيرية.
اذا أصبح أي من الآثار الجانبية خطيرا، أو إذا لاحظت أي آثار جانبية غير مذكورة في هذه النشرة، يرجى إخبار الطبيب أو الصيدلي.

٥. ظروف تخزين ابيغرين
-احفظ الدواء بعيدا عن متناول و نظر الأطفال.
-لا تحفظ الدواء في درجة حرارة أعلى من ٣٠ °م.
-لا تستعمل **ابيغرين** بعد انقضاء تاريخ الصلاحية المدون على علبة الكرتون بعد كلمة EXP. يشير تاريخ الصلاحية الى اليوم الأخير من الشهر المذكور.
-لا يتطلب **ابيغرين** أي ظروف تخزين خاصة.
-يجب عدم التخلص من الأدوية خلال مياه الصرف الصحي أو النفايات المنزلية. اسأل الصيدلي عن كيفية التخلص من الأدوية التي لم تعد لازمة. ومن شأن هذه التدابير أن تساعد على حماية البيئة.

٦. معلومات اضافية

أ. على ماذا يحتوي ابيغرين:
المادة الفعالة: توبراميت
إبيغرين ٢٥: كل قرص مغلف يحتوي على ٢٥ ملغم توبراميت في عبوة سعة ٦٠ قرص.
إبيغرين ٥٠: كل قرص مغلف يحتوي على ٥٠ ملغم توبراميت في عبوة سعة ٦٠ قرص.
ابيغرين ١٠٠: كل قرص مغلف يحتوي على ١٠٠ ملغم توبراميت في عبوة سعة ٦٠ قرص.
إبيغرين ٢٠٠: كل قرص مغلف يحتوي على ..٢ملغم توبراميت في عبوة سعة ٦٠ قرص.
عبوات المستشفيات متوفرة ايضا (٥٠٠ و ١٠٠٠).
لا تتوفر جميع احجام العبوات في جميع الاسواق.

ب- الوصف الخارجي:
وصف المنتج:
ابيغرين ٢٥: دائرية بيضاء اللون، اقراص محدبة الوجهين بقطر ٦,١ ± ٠,١ مليمتر و بسمك ٣,٣ ± ٠,٢ مليمتر.
ابيغرين ٥٠: دائرية صفراء اللون، اقراص محدبة الوجهين بقطر ٨,١ ± ٠,١ مليمتر و بسمك ٤,٠ ± ٠,٢ مليمتر.
ابيغرين ١٠٠: مستطيلة برتقالية اللون، اقراص محدبة الوجهين بقطر ٦,٦ ± مم ×١٣,٦ ± ٠,١ مليمتر وبسمك ٤,٥ ± ٠,٢ مليمتر.
ابيغرين ٢٠٠: مستطيلة وردية اللون، اقراص ثنائية القطب بقطر ٧,٧ ± ٠,١ مليمتر ×١٩,٣ ± ٠,١ مليمتر وبسمك ٦,٠ ± ٠,٢ مليمتر.

السواغات
السليلوز دقيق التبلور، مانيتول، غليكولات نشاء الصوديوم نوع أ، النشاء قبل التهيلم ذو الكتله القليله، كرو سبوفيدون، البوفيدون، ستيرات المغنيسيوم، شمع كارنوبا، أوبادري ابيض (٢٥ ملغم) أو أوبادري أبيض / أصفر (٥٠ ملغم) أو أوبادري برتقالي (١٠٠ملغم) أو أوبادري وردي (من ٢٠٠ ملغم).
-**الشكل الصيدلاني:** اقراص مغلفة

ج. اسم و عنوان مالك رخصة التسويق و المصنع
شركة التقدم للصناعات الدوائية
الموقر- عمان، الأردن
هاتف: ٤٠٥٠٠٩٢ -٦- ٩٦٢ +
فاكس: ٤٠٥٠٠٩١ -٦- ٩٦٢ +
صندوق بريد: ١٠١٩ عمان ١١٩٤٧ الأردن
البريد الالكتروني: INFO@TQPHARMA.COM
د. تم الموافقة على هذه النشرة بتاريخ ٢٠١٧/٠٨ ؛
رقم النسخة: I-EPIGRAIN-EPG-LM0-R0/AE

2156

2156

Dimension 20 X 30 Black