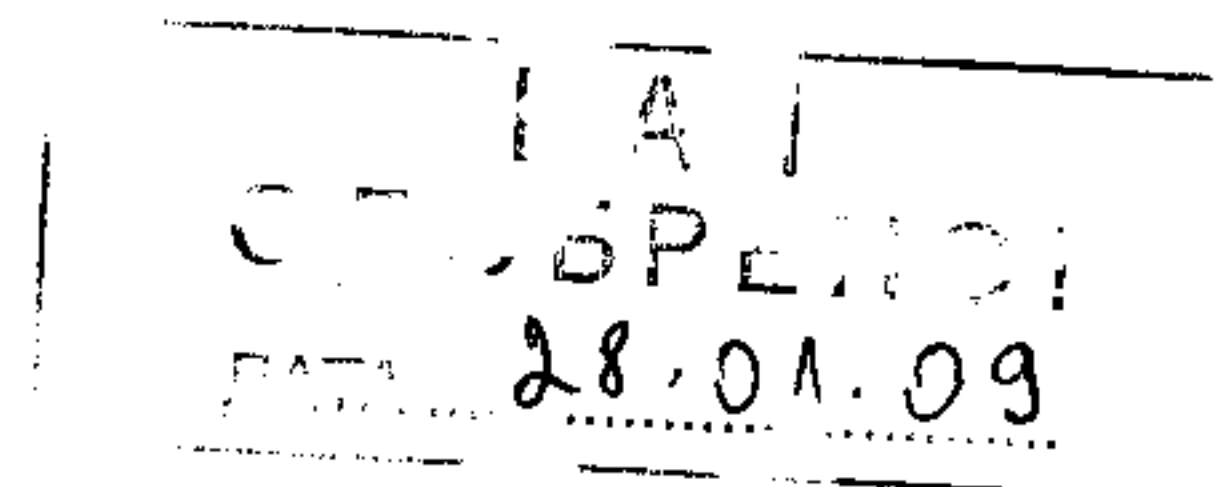
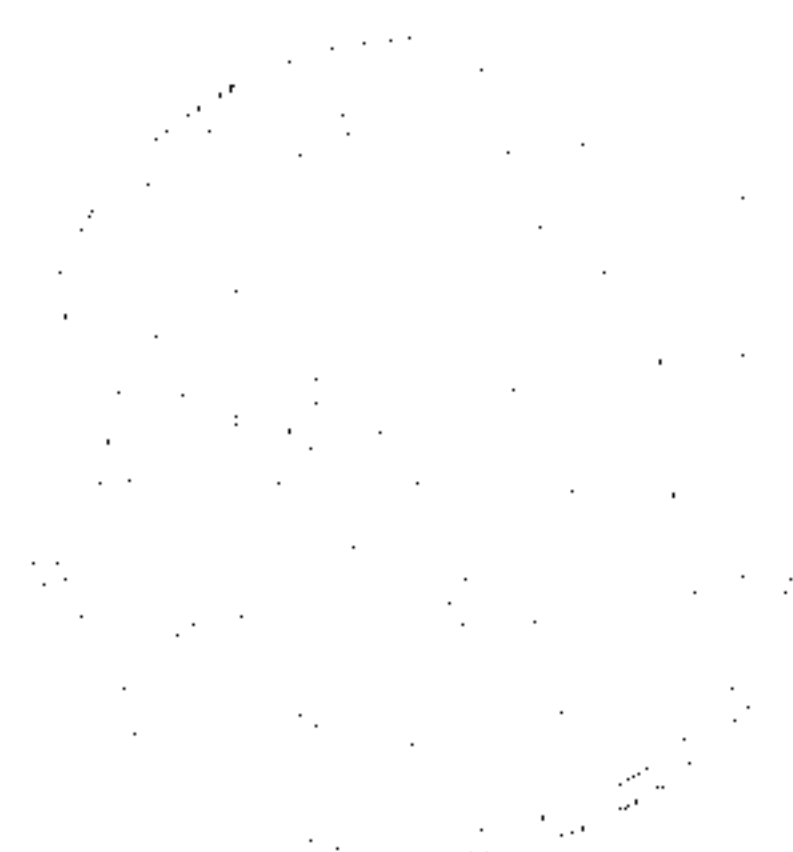


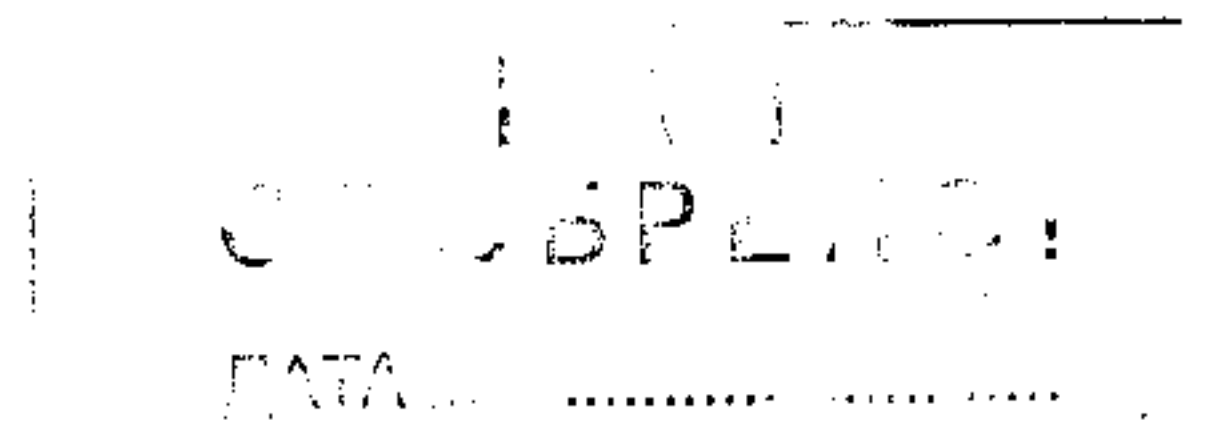


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зидоксер 25 mg филмирани таблетки
Зидоксер 50 mg филмирани таблетки
Зидоксер 100 mg филмирани таблетки
Зидоксер 200 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 50 mg, 100 mg или 200 mg топирамат.

Помощни вещества:

25 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

50 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,4 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

100 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 0,05 mg Оранжево жълто S₂(E110) .

200 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа 3,2 mg лактоза (под формата на лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Зидоксер 25 mg са кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

Зидоксер 50 mg е изготвен като жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

Зидоксер 100 mg е изготвен като оранжеви, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

Зидоксер 200 mg е изготвен като розови, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Възрастни и подрастващи на възраст 12 и повече години: монотерапия при пациенти с епилепсия, които имат начални парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни и подрастващи на възраст 12 и повече години: допълнителна терапия при пациенти с епилепсия, които имат начални парциални гърчове и/или генерализирани тонично-клонични гърчове.

Възрастни: втора линия на поведение за профилактика на мигрената.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчва се да се започне терапия с постепенно покачване на дозата до достигане на терапевтично ниво, за да се избегне дозо-зависимите нежелани лекарствени реакции.

Не е необходимо да се мониторираат плазмените концентрации на топирамат, за да се оптимизира терапията с топирамат.

За дози, които не са реализиреми/практични в тази концентрация, са налични други концентрации на лекарствения продукт.

Начин на приложение:

Таблетките не бива да се делят/чупят.

Топирамат може да се приема с или без храна, но с достатъчно количество течност.

Монотерапия при възрастни и подрастващи на възраст 12 и повече години:

Терапията трябва да се започне с 25 mg вечер за една седмица. След това дозата трябва да се увеличава през едноседмични или двуседмични интервали, със стъпка от 25 или 50 mg/ден, приемана в две отделни дози. Ако пациентът не може да понесе титриращия режим, може да се приложат по-малки увеличения на дозата или по-дълги интервали между отделните увеличения. Дозата и скоростта на титриране трябва да бъде в зависимост от клиничната картина.

Препоръчителната начална таргетна доза за монотерапия с топирамат при възрастни е 100 mg дневно, а максималната препоръчвана дневна доза е 400 mg.

Когато отпадат съпътстващите антиепилептични лекарствени продукти, за да се постигне монотерапевтичен режим с топирамат, трябва да се вземе предвид възможността от повлияване на контрола на гърчовете. Ако безопасността на пациента не налага бързо прекъсване на другото съпътстващо антиепилептично лечение, се препоръчва постепенно преустановяване на съпътстващото антиепилептично лечение с една трета на всеки две седмици.

Когато се прекъсват ензим-индуциращи лекарствени продукти, нивата на топирамат се увеличават. Може да се наложи намаляване на дозата топирамат, ако това е клинично показано.

Препоръките за дозиране са валидни за всички възрастни, включително пациенти в старческа възраст, при липса на съпътстващо бъбречно заболяване. (Виж точка 4.4)

Допълваща терапия на епилепсията при възрастни и подрастващи на възраст 12 и повече години:

Титрирането трябва да започне от 25 mg до 50 mg вечер, през първата седмица. След това дозата трябва да се увеличава през едноседмични или двуседмични интервали, със стъпка от 25 или 50 mg/ден, приемана в две отделни дози. Увеличаването на дозата трябва да бъде в зависимост от клиничната картина.

Минималната ефективна доза, давана в клиничните проучвания като допълваща терапия е била 200 mg дневно. Ето защо, тя се счита за минималната ефективна доза. Обичайната дневна доза е 200 mg до 400 mg, разделена в два приема. За някои пациенти добрият контрол върху гърчовете се постига с една дневна доза. При някои пациенти може да се наложи максималната дневна доза от 800 mg.

Профилактика на мигрената при възрастни:

Титрирането трябва да започне с 25 mg вечер за една седмица. След това дозата трябва да се увеличава през едноседмичен интервал, със стъпка от 25 mg/ден. Ако пациентът не понася предложената схема на увеличение на дозата, се препоръчват по-дълги интервали между увеличението.

Препоръчителната обща дневна доза топирамат като лечение с цел профилактика на мигрената е 100 mg дневно, разделена в два приема. По-високите дози не водят до по-голяма полза за пациента. Някои пациенти могат да имат полза при обща дневна доза от 50 mg дневно. Дозата и скоростта на титриране трябва да бъдат в зависимост от клиничната картина.

Употреба при деца

Разполагаме с ограничена информация по отношение на употребата на лекарствения продукт при деца на възраст по-малко от 12 години.

Пациенти с чернодробни и/или бъбречни нарушения:

За пациенти с умерена (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и тежка (креатининов клирънс <30 ml/min) бъбречна дисфункция се препоръчва да се започне с половината от дневната доза, отколкото обичайно, и да се титрира с по-малки стъпки и в по-забавени темпове, отколкото обичайно. Както при всички пациенти, увеличението на дозата трябва да се определя от клиничната картина като се има предвид, че може да е нужно по-дълго време за постигане на равновесна концентрация след всяка промяна на дозата при бъбречно увредени пациенти. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане, може да отнеме 10 до 15 дни за достигане на стабилни концентрации в сравнение с 4 до 8 дни при пациенти с нормална бъбречна функция.

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

Пациенти, подложени на хемодиализа:

Тъй като топирамат се елиминира от плазмата чрез хемодиализата, допълнителна доза топирамат, равняваща се почти на половината дневна доза трябва да се прилага в дните за хемодиализа. Допълнителната доза трябва да се прилага в отделни приеми в началото и при завършване на хемодиализната процедура. Допълнителната доза може да е различна в зависимост от характеристиките на диализната форма и използваното оборудване. Както при останалите пациенти, титрирането на дозата се определя според клиничната картина (напр. контрол върху гърчовете, избягване на нежеланите реакции).

Прекъсване на лечението:

Антиепилептичните лекарства, включително топирамат, трябва да се спират постепенно, за да се минимизира възможността от увеличаване честотата на гърчовете. В клиничните проучвания дозите бяха намалявани с 50-100 mg/ден на едноседмични интервали.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Лечение с цел профилактика на мигрената: При бременност или при жени в детеродна възраст, които не използват ефективен метод на контрацепция. При бременност появата на гърчова симптоматика представлява висок риск както за майката, така и за плода. Ето защо предотвратяването на гърчове чрез топирамат, при положение че се дава за точната индикация, е по-значимо от риска за малформации. Предотвратяването на

мигренозните пристъпи обаче не оправдава този риск. Следователно, топирамат като индикация за профилактика на мигрената е противопоказан при бременност и при жени в детеродна възраст, ако те не използват ефективен метод на контрацепция (виж точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречни увреждания

Основният път за елиминиране на топирамат и неговите метаболити е чрез бъбреците. При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане трябва да се подхожда внимателно. Може да се наблюдава акумулиране поради намалено елиминиране и може да отнеме по-дълго време от обичайното, за да се постигне равновесна концентрация. Титрирането на дозата трябва да се извършва с по-ниски темпове, отколкото обичайно (виж точка 4.2).

Хидратация

Задоволителната хидратация по време на употреба на топирамат е много важна. Хидратацията може да намали риска от нефролитиаза (вж. по-долу). Лечението с топирамат може да намали потенето, основно при педиатрични пациенти. Дейности като физически упражнения или излагане на високи температури по време на употреба на топирамат могат да увеличат риска от топлинно-свързани нежелани реакции (вж. раздел 4.8).

Нефролитиаза

Съществува повишен риск за образуване на бъбречни камъни и свързаните с това признаци и симптоми като бъбречна колика, бъбречна болка или болка в слабините, особено при пациенти, предразположени към нефролитиаза.

Рисковите фактори за нефролитиаза включват анамнестични данни за предшестващо формиране на камъни, фамилна анамнеза за нефролитиаза и хиперкалциурия. Нито един от тези рискови фактори не може да бъде сигурен прогностичен белег за образуване на бъбречни камъни при лечение с топирамат. Когато се използва с други средства, предразполагащи към нефролитиаза (ацетазоламид, триамтерен, витамин С > 2g /дневно), топирамат може да увеличи риска от нефролитиаза. Когато прилагате топирамат, трябва да се избягват средства като горепосочените, както и кетогенни диети, тъй като те могат да създадат физиологична среда, която увеличава риска за образуване на бъбречни камъни.

Намалена чернодробна функция

При пациенти с увреден черен дроб, топирамат трябва да бъде прилаган с внимание, тъй като клирънсът на топирамат може да бъде намален.

Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Вторична закритоъгълна глаукома с остра миопия е съобщена при пациенти, приемащи топирамат (вж също точка 4.8). Лечението включва прекъсване на топирамат, колкото се може по-бързо по преценка на лекуващия лекар и подходящи мерки за намаляване на вътреочното налягане.

Метаболитна ацидоза

Хиперхлоремична метаболитна ацидоза (напр. намалено ниво на серумните бикарбонати под нормалните стойности без наличие на респираторна алкалоза) се

свързва с лечението с топирамат. Понижението на нивото на серумните бикарбонати е в резултат на инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза. По принцип, понижаване нивото на бикарбонатите се наблюдава в началото на лечението, въпреки че може да се наблюдава по всяко време на лечението. Този вид понижения на нивото на бикарбонатите се наблюдава често, но обикновено са леки до умерени (средно намаление от 4 mmol/L при доза равна или по-висока от 100 mg/ден или повече при възрастни пациенти и при приблизително 6 mg/kg/ден при деца). Рядко при пациенти е наблюдавано намаление на стойностите под 10 mmol/L. Някои състояния или лечения, предразполагащи към ацидоза (като бъбречно заболяване, тежки респираторни нарушения, епилептичен статус, диария, операция, кетогенна диета или някои лекарства) могат да имат адитивен ефект към понижаващия бикарбонатите ефект на топирамат.

Хроничната метаболитна ацидоза засилва риска от образуване на камъни в бъбреците.

Хроничната метаболитна ацидоза при деца може да предизвика остеомалация (рахит) и може да забави растежа. Ефектът на топирамат върху растежа и последствията върху костите не са системно проучени при деца или възрастни.

Изследване на нивата на серумните бикарбонатите се препоръчва при лечение с топирамат, особено при пациенти със състояния или лечения, предразполагащи към метаболитна ацидоза. В случай, че се появи метаболитна ацидоза и персистира, трябва да се прецени необходимостта от намаляване на дозата или преустановяване на лечението с топирамат (чрез постепенно намаляване на дозата).

Промяна в настроението /Депресия

По време на лечението с топирамат е наблюдавана увеличена честота на промени в настроението и депресии (виж точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на депресия и да се насочат към подходящо лечение, ако е необходимо.

Опит за самоубийство

При провеждани двойно-слепи клинични изпитвания с топирамат при одобрени и проучвани показания, опитите за самоубийство не се срещат често (виж точка 4.8). Пациентите (и грижещите се за тях лица) трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако възникне мисъл за самоубийство.

Профилактика на мигрената при възрастни

Пациенти на продължително лечение с топирамат за профилактика на мигрената трябва редовно да се претеглят и проследяват за продължителна загуба на тегло. Ако настъпи клинично значима загуба на тегло, трябва да се обмисли прекъсване на лечението.

Загуба на тегло

При пациенти със загуба на тегло по време на лечението, трябва да се обмисли допълнителен хранителен прием.

Деца, лекувани с топирамат, трябва редовно да се претеглят и развитието по отношение на теглото трябва да се сравнява със стандартни графики.

Лактоза

ЗИДОКСЕР 25 mg, 50 mg и 200 mg филмирани таблетки съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени нарушения от типа на лактозна непоносимост, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат това лекарство.

Оцветител Оранжево жълто S (E110)

ЗИДОКСЕР 100 mg филмирани таблетки съдържат оцветител Оранжево жълто S (E110).

Оцветителят Оранжево жълто S (E110) може да предизвика алергични реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Влияние на топирамат върху други антиепилептични лекарствени продукти

Добавянето на топирамат към карбамазепин, валпроева киселина или ламотрижин не оказва влияние или оказва слабо влияние върху техните равновесни плазмени концентрации. Само при отделни пациенти, прибавянето на топирамат към фенитоин може да предизвика покачване на плазмената концентрация на фенитоина. Поради това, плазмените нива на фенитоин трябва да се проследяват при пациенти със симптоми на фенитоинова токсичност.

Влияние на други антиепилептични средства върху топирамат

При едновременно приложение с фенитоин или карбамазепин, плазмената концентрация на топирамат се понижава. Добавянето или спирането на лечението с фенитоин или карбамазепин при провеждане на лечение с топирамат може да наложи коригиране дозата на последния. Това следва да стане чрез постепенно увеличение според клиничния ефект.

Добавянето или спирането на лечение с валпроева киселина или ламотрижин не води до клинично значими промени в плазмената концентрация на топирамат. Редки съобщения за енцефалопатия с или без хиперамониемия са били получени за пациенти, лекувани с топирамат докато са приемали валпроат или друго антиепилептично лечение.

Други лекарствени взаимодействия:

Дигоксин: Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) при еднократна доза дигоксина намалява с 12% в резултат на едновременно лечение с топирамат. Когато пациентите се лекуват едновременно с дигоксин и топирамат, трябва внимателно да се проследяват серумните нива на дигоксин. Серумният дигоксин трябва също така да бъде проследяван след прекратяване лечението с топирамат.

Контрацептиви: При изследване на фармакокинетичните взаимодействия върху здрави доброволци монотерапията с топирамат в дози от 50 до 200 mg/ден не повлиява експозицията (AUC) на комбинираните перорални контрацептиви (съдържащи 1 mg норетистерон + 35 µg етинилестрадиол). В друго проучване обаче експозицията на етинилестрадиол е статистически значимо понижена от топирамат в дози от 200, 400 и 800 mg/ден (съответно 18%, 21% и 30%), когато е приеман като съпътстваща терапия при пациенти, приемащи валпроева киселина, докато експозицията на норетистерон не е била засегната. Клиничната значимост на наблюдаваните промени не е известна. Трябва да се допусне риск от намаляване на контрацептивната ефективност и увеличаване на кървенето извън цикъла при пациентки, приемащи естроген-съдържащи контрацептивни продукти паралелно с топирамат. Пациентки, които приемат перорални контрацептиви, съдържащи естроген, трябва да бъдат помолени да съобщават на своя лекар за всички промени в техния менструален цикъл.

Хидрохлортиазид (HCTZ): Хидрохлортиазид увеличава експозицията на топирамат с около 30%. Клиничната значимост на тази промяна не е известна, но добавянето на хидрохлортиазид към лечението с топирамат може да наложи промяна в дозата на топирамат. Фармакокинетиката на хидрохлортиазид не се повлиява значимо от

едновременно приложение на топирамат. Резултатите от лабораторните изследвания показват понижени нива на серумния калий след приложение на топирамат или хидрохлортиазид, които са по-големи при комбинирано приложение на хидрохлортиазид и топирамат.

Метформин: Проучване, проведено върху здрави доброволци за взаимодействието лекарство-лекарство, оценява фармакокинетиката на равновесната концентрация на метформин 500 mg два пъти дневно и топирамат 100 mg два пъти дневно в плазмата, когато метформин е прилаган самостоятелно и когато метформин и топирамат са давани едновременно. Резултатите от проучването показват, че средните C_{max} и средните AUC_{0-12h} са се увеличили съответно с 18% и 25%, докато средното CL/F е намаляло с 20%, когато метформин се прилага съвместно с топирамат. Клиничното значение на ефекта на топирамат върху фармакокинетиката на метформин не е ясно. Пероралният плазмен клирънс на топирамат е намален, когато е приложен с метформин. Степента на промяна в клирънса е неясна. Клиничното значение на ефекта на метформин върху фармакокинетиката на топирамат не е ясно. Когато топирамат се добави или приложението му се прекъсне при пациенти на лечение с метформин, голямо внимание трябва да се обърне на рутинното мониториране на адекватния контрол на техния диабет.

Взаимодействия с алкохол: Ефектите от страна на централната нервна система могат да се увеличат при едновременната употреба с алкохол. Не се препоръчва да се употребява топирамат в комбинация с алкохол или други депресанти на ЦНС.

Пиоглитазон: Равновесните концентрации на топирамат не се повлияват значимо при едновременното приложение с пиоглитазон. Топирамат предизвиква 15% намаление на експозицията с пиоглитазон и на експозицията на активните (но по-слаби) хидроксидни и кетон-метаболити на пиоглитазон съответно с 16% и 60%. Клиничната значимост на тези открития е неизвестна. Когато се прибави топирамат към лечение с пиоглитазон или пиоглитазон се прибави или прекъсне при лечение с топирамат, трябва да се проведе рутинно наблюдаване на пациентите за адекватен контрол на техния диабет.

Допълнителни фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия:
Топирамат не променя експозицията към амитриптилин. Независимо от това, топирамат увеличава експозицията към активния метаболит на амитриптилина, нортриптилин, с 20%. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.
Топирамат не променя експозицията към халоперидол. Независимо от това, топирамат увеличава експозицията към активно намаления метаболит на халоперидола с 31%. Клиничната значимост на това взаимодействие не е известна.

Не съществуват фармакокинетичните взаимодействия между топирамат и пропранолол, дихидроерготамин или пизотифен.

Топирамат не влияе върху фармакокинетиката на суматриптан (за перорално или подкожно приложение).

Потенциални взаимодействия, които не са проучени:

Топирамат инхибира ензимът CYP2C19 и може да влияе върху други активни вещества, които се метаболизират посредством този ензим като например диазепам, имипрамин, моклобемид, прогванил, омепразол. Това обаче не е проучено.
Едновременният прием на карбоанхидразни инхибитори (напр. султиам, зонисамид) и топирамат не е проучено в клинични изпитвания. Комбинацията от тези лекарства може

да увеличи страничните ефекти поради инхибиране на карбоанхидразата.

4.5. Бременност и кърмене

Бременност

Увеличена честота на малформации (долни крайници и кранио-фациални малформации, сърдечна недостатъчност) са били наблюдавани след употреба на определени антиепилептични лекарства по време на първия триместър на бременността.

Оказва се, че комбиниранияте терапии увеличават риска за малформации и затова е важно да се прилага монотерапия винаги, когато е възможно.

Установено е, че топирамат има тератогенен ефект в проучвания върху определени видове (мишки, плъхове и зайци). При плъхове топирамат преминава през плацентарната бариера.

Специални съвети трябва да бъдат давани на жени, при които има вероятност да забременеят или които са в детеродна възраст. Препоръчва се на жените в детеродна възраст да използват адекватна контрацепция.

Нуждата от антиепилептично лечение трябва да се ревизира при жени, които планират да забременеят.

Индикация епилепсия

Няма проучвания за употребата на топирамат при бременни жени. Независимо от това, топирамат би трябвало да се използва по време на бременност, ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

В пост-маркетинговия опит са били докладвани случаи на хипоспадия при новородени от мъжки пол, които вътреутробно са били изложени на действието на топирамат или под формата на монотерапия, или като добавка към други антиепилептични лекарства. Не е било установено съществуването на причинно-следствена връзка с топирамат.

Ако обаче, профилактиката на гърчовете е нарушена или прекъсната, това може да доведе до съществен риск както за майката, така и за нейния плод, който може да бъде по-тежък в сравнение с риска от малформации.

По време на бременност, антиепилептичните лекарства трябва да се предписват с оглед на указаното по-горе.

Индикация профилактика на мигрена

Лечение за профилактика на мигрена: топирамат е противопоказан по време на бременност и при жени с вероятност да забременеят, ако не се използва ефективен метод за контрацепция.

Кърмене

Топирамат се екскретира в човешката кърма. Ограничените наблюдения предполагат 1:1 съотношение в плазмата и кърмата. Затова важноста на кърменето трябва да бъде ревизирана като се взема предвид важноста на лекарството за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Топирамат оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Топирамат действа върху централната нервна система и може да стане причина за поява на сънливост, замаяност и други подобни симптоми. Тези нежелани реакции могат да се окажат потенциално опасни при пациенти, които шофират или работят с машини, особено докато не се установи индивидуалната реакция на всеки пациент.

спрямо лекарството.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Профилът на нежеланите реакции, които предизвиква топирамат, се базира на данни от 1800 субекта в клинични проучвания.

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$

Редки $\geq 1/10\,000$ и $\leq 1/1000$

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия, епистаксис, пурпура, левкопения, тромбоцитопения		неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на тегло	Метаболитна ацидоза		
Психични нарушения	Затруднения в паметта, анорексия, объркване и психомоторно забавяне, депресия, нарушения в концентрацията, безпокойство	Апатия, астения, еуфория, емоционална лабилност, ажитираност, когнитивни проблеми, намалено либидо, агресивни реакции, психоза или психотични симптоми	халюцинации, личностови разстройства, суицидни намерения, суицидни опити	
Нарушения на нервната система	Атаксия, парестезия, нарушения в говора, афазия	Термор, абнормна координация, абнормна походка, нистагъм, промяна във вкуса	Хипокинезия, ступор	
Нарушения на очите	Диплопия, абнормно зрение			Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома, болка в окото

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения			Диспнея	
Стомашно-чревни нарушения		Запек, абдоминална болка	Диария, повръщане и сухота в устата	
Хепато-биларни нарушения				Увеличение на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция	Фоликулит и пруритус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Уринарна инконтиненция, нефролитиаза		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менструални нарушения, импотентност		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Замаяност, умора, сънливост, нервност, главоболие, гадене	Болки в костите, алергична реакция, безсъние		

При пациенти, лекувани с топирамат като добавъчна терапия е описан приблизително 1 случай на тромбо-емболия на 100 пациенти. От тях мнозинството са били лекувани за повече от половин година и са имали повече от един рисков фактор. Не е установена причинно-следствена връзка с лечението.

Тъй като топирамат най-често се прилага с други антиепилептични средства, трудно е да се определи кое лекарство, ако има такова, е свързано с нежеланите реакции.

Качествено, типовете нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клинични проучвания на монотерапия като цяло са подобни на тези, наблюдавани при проучванията на допълващата терапия. С изключение на парестезия и умора, тези нежелани лекарствени реакции се съобщават с подобна или по-ниска честота при проведени клинични проучвания за монотерапия. При двойно-слепи клинични проучвания клинично значимите нежелани лекарствени реакции се проявяват с честота, по-голяма или равна на 10% при лекувани с топирамат възрастни пациенти и включват: парестезия, главоболие, умора, замаяност, сънливост, намаление на теглото, гадене и анорексия.

От употреба на пазара са били докладвани редки случаи на повишени чернодробни ензими, метаболитна ацидоза и изолирани случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, както и конвулсии след спиране на терапията с топирамат. Клиничните данни сочат, че топирамат може да бъде свързан със средно намаление от 4 mmol/l на серумните нива на бикарбонатите (вж също точка 4.4). Рядко се съобщава за олигохидроза, понякога

придружавана от симптоми на висока температура и зачервяване при употребата на топирамат. Болшинството от тези съобщения са били при деца. Не са чести съобщенията за суицидно-свързани събития (вж също точка 4.4).

Има изолирани съобщения за булозни кожни и мукозни реакции (включващи еритема мултиформе, пемфигус, Стивън-Джонсън синдром и токсична епидермална некролиза). По-голяма част от тези съобщения са при пациенти, приемащи и други съпътстващи лекарства, които също имат връзка с възможността от поява на булозни и мукозни реакции.

Има редки съобщения за остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома при пациенти, лекувани с топирамат (вж също точка 4.4). Симптомите включват остро начало на намалената зрителна острота и/или болка в окото, типично появяваща се в рамките на 1 месец след началото на терапията с топирамат. Засягат се и деца, и възрастни пациенти.

От пост-маркетинговата употреба са били получени много редки съобщения за преходна слепота. Независимо от това, не е установена причинно-следствена връзка с лечението.

В двойно-слепи клинични проучвания за мигрена, честотата на дозо-зависимите нежелани реакции е била по принцип по-ниска, отколкото при проучванията за епилепсия, тъй като в проучванията за мигрена са били използвани по-ниски дози.

4.9. Предозиране

Признаци и симптоми

Има съобщения за предозиране с топирамат. Признаците и симптомите включват сънливост, речеви нарушения, замъглено виждане, диплопия, нарушение в съзнанието, летаргия, абнормна координация, ступор, хипотензия, коремна болка, възбуда, замаяност, депресия и гърчове. Клиничните усложнения в повечето случаи не са тежки, но има съобщения за смъртни случаи при прием на множество лекарства в свръхдозата, включително и топирамат.

Свръхдоза топирамат може да доведе до тежка метаболитна ацидоза (виж точка 4.4). Пациент, погълнал доза, изчислена между 96 и 110 g топирамат бил приет в болница в кома, продължила 20-24 часа и последвана от пълно възстановяване след 3-4 дни.

Лечение

Лечението трябва да бъде адекватно възстановяващо. Неабсорбираното количество активно вещество трябва да бъде елиминирано от гастро-интестиналния тракт чрез лаваж или чрез активен въглен. Хемодиализата се оказва ефективно средство за отделяне на топирамат от тялото. Пациентите е необходимо да бъдат добре хидратирани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антиепилептици
АТС код: N03 AX 11

Топирамат е класифициран като сулфамат-субституиран монозахарид. Идентифицирани са три фармакологични свойства, които вероятно допринасят за антиконвулсивната активност.

Топирамат намалява честотата, с която акционните потенциали се генерират, когато невроните са подложени на постоянна деполяризация, което предполага блокиране на волтаж-чувствителните натриевите канали, зависещо от състоянието.

Топирамат усилва активността на GABA при някои типове GABA рецептори. Топирамат слабо антагонизира възбудната активност на каинат/AMPA субтип на глутаматния рецептор, но няма очевиден ефект върху активността на N-метил-D-аспартат (NMDA) при NMDA-рецепторния субтип.

В допълнение, топирамат инхибира някои изоензими на карбоанхидразата. Този ефект се смята за основен компонент на антиепилептичната активност на топирамат.

Ефективността на топирамат при профилактика на мигрената е оценена в две мултицентрични, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно-групови проучвания. Събраните резултати от проучванията, оценяващи дозите на топирамат от 50 (N=233), 100 (N=244) и 200 mg/ден (N=228) установиха среден процент на намаление на първичната точка на ефективност, средна месечна периодична честота на мигрената, респективно от 35%, 51% и 49% в сравнение с 21% за групата плацебо (N=229). Дозите топирамат от 100 и 200 mg/ден имаха статистическо преимущество пред плацебото, докато различията за доза от 50 mg/ден в сравнение с плацебо не бяха статистически значими. 27% от пациентите, прилагали топирамат в доза от 100 mg/ден, постигнаха поне 75% редукция на честотата на мигрената (плацебо 11%), докато 52% постигнаха поне 50% редукция (плацебо 23%).

В трето мултицентрично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово проучване беше показано, че месечната честота на мигренозните периоди (първична крайна точка) намалява с -0.8 периода/месец в сравнение с базисния период при плацебото. Намалението с топирамат от 100 mg/ден беше -1.6 периода/месец, а с топирамат от 200 mg/ден беше -1.1 периода/месец. Тези различия не бяха статистически значими.

В по-нататъшни допълнителни проучвания от първичния анализ на ефективността не бяха открити статистически значими различия между топирамат в таргетна доза от 200 mg и плацебо (промяна в честотата на месечните мигренозни пристъпи спрямо изходното ниво).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Топирамат се абсорбира бързо. След перорален прием на 400 mg, C_{max} се достига след около 2 часа. Топирамат има линейна фармакокинетика с дозо-пропорционално увеличение на плазмената концентрация в изследвания дозов диапазон от 200-800 mg/ден.

Няма данни за интравенозно приложение. Въз основа на възстановяването на радиоактивността в урината, средният размер на абсорбция на доза от 100 mg ^{14}C топирамат е поне 81%. Въз основа на данните от урината, бионаличността може да бъде оценена на около 50%. Храната не оказва клинично значим ефект върху топирамат. Вариабилността в кинетиката е около 25-35%. Максималната плазмен концентрация (C_{max}) при здрави доброволци, наблюдавана след последователни дози от 100 mg два пъти дневно е около 7 $\mu g/ml$.

Разпределение

Средният явен обем на разпределение е измерен като 0.55-0.8 l/kg. Полът влияе върху

обема на разпределение като обемът на разпределение при жените е около 50% от този при мъжете. Топирамат се свързва с еритроцитите, но свързването най-вероятно се насища при 3-10 µg/ml. Свързването с плазмените протеини е 13-17%. Няма информация по отношение на разпределението на CSF.

Метаболизъм

Топирамат се метаболизира в умерена степен (около 20%) при здрави доброволци. След едновременно приложение на антиепилептици с известен ензим-индуциращ ефект, метаболизмът може да се увеличи с до 50%. Шест метаболита са били изолирани, характеризирани и идентифицирани от човешка плазмата, урина и фекалии.

Елиминиране

Бъбречният клирънс е около 18 ml/min. Това е далеч под очакваното, което показва тубулна резорбция на топирамат. Като цяло, плазменият клирънс е около 20 до 30 ml/min след перорален прием. Най-важният път за елиминиране на топирамат и неговите метаболити е през бъбреците.

След приложението на последователни дози топирамат от 50 mg и 100 mg два пъти дневно, средният елиминационен полуживот е 21 часа. На пациентите с нормална бъбречна функция може да им отнеме 4-8 дни, за да достигнат равновесните си плазмени концентрации, докато пациентите с умерено до тежко бъбречно нарушение могат да се нуждаят от 10-15 дни лечение. Плазменият и бъбречният клирънс на топирамат са намалени при пациенти с увредена бъбречна функция.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане:

В сравнение с нормалната бъбречна функция (креатининов клирънс >70 ml/min), клирънсът на топирамат е бил с 42% по-нисък от този на пациентите с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-69 ml/min) и с 54% по-нисък от този на пациентите с тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min). При някои пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция, намалението на клирънса може да по-голямо. По принцип, при пациенти с умерено или тежко увреждане на бъбречната функция се препоръчва половината от обичайната дневна доза

Чернодробно увреждане:

Плазменият клирънс на топирамат е намален с 20-30% при пациенти с умерено или тежко увреждане на чернодробната функция.

Фармакокинетика при деца до 12 годишна възраст

Фармакокинетиката на топирамат при деца, както при възрастни, приемащи допълваща терапия е линейна, с клирънс независим от дозата и равновесна плазмена концентрация, повишаваща се пропорционално на дозата. Децата обаче имат по-висок клирънс и по-къс елиминационен полуживот. Следователно, плазмената концентрация на топирамат за същата mg/kg доза може да бъде по-ниска при деца, сравнена с възрастни. Както при възрастни, чернодробните ензими индуцират намаляване на равновесната плазмена концентрация на антиепилептичните лекарства.

5.3. Предклинични данни

В общите проучвания върху токсичността, топирамат-индуцираната токсичност беше

определена, като прицелните органи бяха стомах, бъбреци, пикочен мехур и кръв (анемия). Токсичността беше очевидна при системни експозиции при животни, като бяха под очакваните в сравнение с пациенти, получаващи препоръчваната терапия. Клиничната значимост на тези открития не е известна, но не може да се изключи.

Проучванията върху репродуктивната токсичност показаха, че топирамат има тератогенен ефект при проучвания върху някои видове (мишки, плъхове и зайци) като нивата на системна експозиция бяха под очакваните в сравнение с пациенти, получаващи препоръчваната терапия. Рискът при човека не е известен, но не може да се изключи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък с помощните вещества

Вътрешност на таблетката:

Микрокристална целулоза

Манитол

Натриев скорбялен гликолат (тип А)

Прежелатинизирана скорбяла L.M

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Карнаубен восък

Покритие, 25 mg филмирани таблетки:

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Покритие, 50 mg филмирани таблетки:

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Талк

Пропилен гликол

Титанов диоксид (E171)

Оранжево жълто S₂ (E104)

Покритие, 100 mg филмирани таблетки:

Хипромелоза (E464)

Пропилен гликол

Титанов диоксид (E171)

Оранжево жълто S₂ (E110)

Покритие, 200 mg филмирани таблетки:

Хипромелоза (E464)

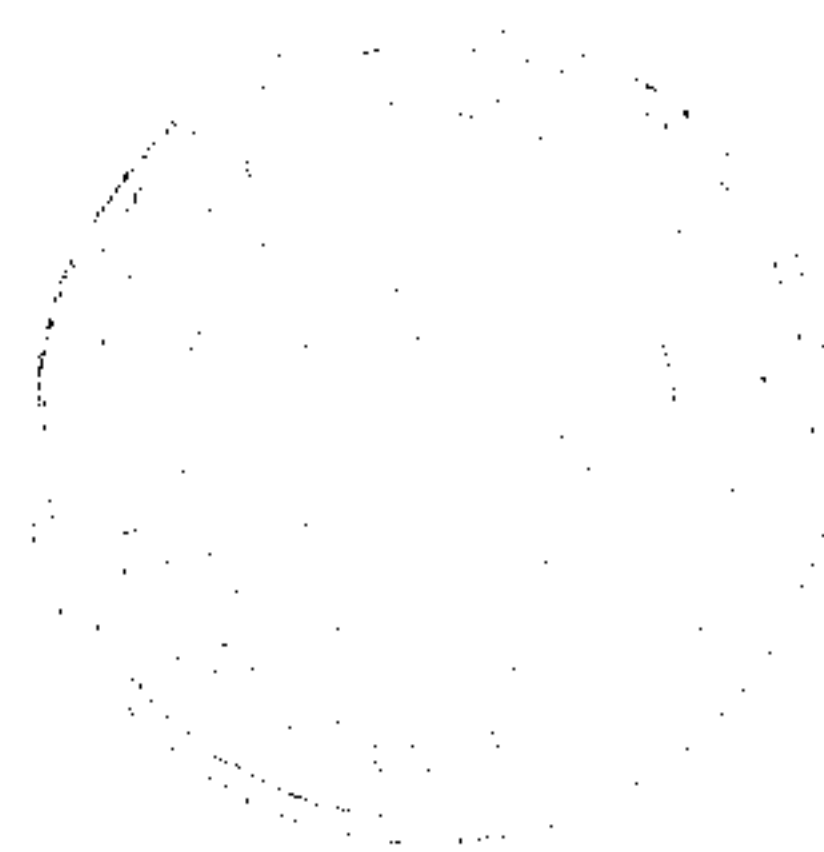
Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид жълт (E172).



6.2. Несъвместимости

Неприлижими

6.3. Срок на годност

Многодозова опаковка от полиетилен висока плътност: 3 години

Поливинилхлорид/Полиетилен/Поливинилиден хлорид/Алуминиев блистер: 3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Многодозова опаковка от полиетилен висока плътност: без специални изисквания за съхранение.

Поливинилхлорид/Полиетилен/Поливинилиден хлорид/Алуминиев блистер:

100 mg: Да се съхранява под 30°.

25 mg, 50 mg и 200 mg: Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Многодозова опаковка от полиетилен висока плътност със сушител:

Една опаковка съдържа 60 таблетки

Поливинилхлорид/Полиетилен/Поливинилиден хлорид/Алуминиев блистер:

Една опаковка съдържа 28 или 60 таблетки.

Възможно е да не се маркетират всички видове опаковки.

6.6. Специални мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

OZONE LABORATORIES BV

2 Martinus Nijhofflaan, 2624 ES Delft,

Холандия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

25 mg:

50 mg:

100 mg:

200 mg:

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

ДД/ММ/ГГГГ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

