

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

Topamax 25  
Topamax 50  
Topamax 100  
mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 25 mg topiramátu.  
Jedna tableta obsahuje 50 mg topiramátu.  
Jedna tableta obsahuje 100 mg topiramátu.

Pomocné látky so známym účinkom: obsahuje tiež monohydrát laktózy:

Jedna 25 mg tableta obsahuje 30,85 mg monohydrátu laktózy.  
Jedna 50 mg tableta obsahuje 61,70 mg monohydrátu laktózy.  
Jedna 100 mg tableta obsahuje 123,40 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

25 mg: biele okrúhle tablety s priemerom 6 mm, „TOP“ na jednej strane, „25“ na strane druhej.  
50 mg: bledožlté okrúhle tablety s priemerom 7 mm, „TOP“ na jednej strane, „50“ na strane druhej.  
100 mg: žlté okrúhle tablety s priemerom 10 mm, „TOP“ na jednej strane, „100“ na strane druhej.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia u dospelých, dospievajúcich a detí od 6 rokov s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej a s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi.

Prídavná terapia u detí od 2 rokov, dospievajúcich a dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej alebo s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi a liečba záchvatov spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.

Topiramát je indikovaný u dospelých na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy po starostlivom zvážení iných možností alternatívnej liečby. Topiramát nie je určený na akútnu liečbu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúča sa, aby sa liečba začala nízkou dávkou s následnou titráciou po účinnú dávku.

Dávka a rýchlosť titrácie sa majú riadiť klinickou odpoveďou.

Na optimalizovanie liečby liekom Topamax nie je potrebné monitorovať plazmatické hladiny topiramátu. Zriedkavo môže pridanie topiramátu k fenytoínu vyžadovať úpravu dávky fenytoínu, aby sa dosiahol optimálny klinický výsledok. Pridanie alebo vynechanie fenytoínu a karbamazepínu pri prídavnej terapii Topamaxom môže vyžadovať úpravu dávky Topamaxu.

U pacientov s anamnézou záchvatov alebo epilepsie alebo bez tejto anamnézy sa má liečba antiepileptikami, vrátane topiramátu, postupne ukončiť, aby sa minimalizoval potenciál záchvatov alebo zvýšenie frekvencie záchvatov. V klinických štúdiách sa denné dávky znižovali v týždňových intervaloch o 50 - 100 mg u dospelých s epilepsiou a o 25 - 50 mg u dospelých, ktorí na prevenciu migrény užívali topiramát v dávke do 100 mg/deň. V klinických štúdiách u detí bol topiramát postupne vynechaný počas 2 - 8 týždňového obdobia.

### Monoterapia epilepsie

#### *Všeobecne*

Pri vynechaní súbežne užívaných antiepileptík pre dosiahnutie monoterapie topiramátom, sa majú zvážiť následky, ktoré môže mať toto vynechanie na kontrolu záchvatov. S výnimkou prípadov, ktoré z hľadiska bezpečnosti vyžadujú náhle vynechanie súbežne podávaných antiepileptík, odporúča sa postupné vynechanie súbežne podávaného antiepileptika v rozsahu približne jednej tretiny jeho dávky každé 2 týždne.

Keď sa vynechajú enzým-indukujúce lieky, hladiny topiramátu sa zvýšia. Ak sú na to klinické dôvody, môže sa dávkovanie Topamaxu (topiramát) znížiť.

#### *Dospelí*

Dávka a titrácia sa má riadiť klinickou odpoveďou. Titrácia sa má začať dávkou 25 mg na noc počas 1 týždňa. Dávkovanie sa má potom zvyšovať v 1- alebo 2-týždňových intervaloch o 25 alebo 50 mg/deň rozdelených na dve dávky. Ak pacient netoleruje titračný režim, môže sa použiť menšie zvýšenie alebo dlhšie intervaly medzi zvýšeniami dávok.

Pri monoterapii topiramátom sa dospelým odporúča iniciálna cieľová dávka 100 mg/deň až 200 mg/deň rozdelená na dve dávky. Maximálna odporúčaná denná dávka je 500 mg/deň rozdelená na dve dávky. Niektorí pacienti s refraktérnymi formami epilepsie tolerovali monoterapiu topiramátom pri dávke 1000 mg/deň. Toto dávkovanie sa odporúča všetkým dospelým vrátane pacientov vo vyššom veku bez ochorenia obličiek.

#### *Pediatrická populácia (deti od 6 rokov)*

Dávka a rýchlosť titrácie u detí sa má riadiť klinickým výsledkom. Deti od 6 rokov majú začať dávkou 0,5 až 1 mg/kg na noc počas prvého týždňa. Dávkovanie sa má zvyšovať v 1- alebo 2-týždňových intervaloch o 0,5 až 1 mg/kg/deň, rozdelené do dvoch dávok. Ak dieťa netoleruje titračný režim, môže sa použiť menšie zvýšenie alebo dlhšie intervaly medzi zvýšeniami dávok.

Odporúčané začiatkové dávkovanie pri monoterapii topiramátom u detí vo veku od 6 rokov je 100 mg/deň v závislosti od klinickej odpovede (to je okolo 2,0 mg/kg/deň u 6-16 ročných detí).

### Prídavná terapia epilepsie (parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej, primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty, alebo záchvaty spojené s Lennoxovým-Gaustatovým syndrómom)

#### *Dospelí*

Liečba sa má začať dávkou 25-50 mg na noc počas jedného týždňa. Použitie nižšej úvodnej dávky bolo zaznamenané, ale nebolo systematicky skúmané. Následne sa v týždňových alebo dvojtýždňových intervaloch dávka zvyšuje o 25-50 mg/deň a podáva sa v dvoch rozdelených dávkach. U niektorých pacientov sa môže dosiahnuť účinok s dávkovaním jedenkrát denne.

V klinických štúdiách bola pri prídavnej terapii najnižšia účinná dávka 200 mg. Zvyčajná denná dávka je 200-400 mg rozdelená na dve dávky.

Uvedené dávkovanie platí pre všetkých dospelých, vrátane starších pacientov, bez ochorenia obličiek (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia (deti od 2 rokov)*

Pri prídavnej terapii sa odporúča podávať Topamax (topiramát) v celkovej dennej dávke približne 5-9 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach. Titrácia sa má začať od dávky 25 mg (alebo nižšej, v rozsahu od 1 do 3 mg/kg/deň) na noc počas prvého týždňa. Dávkovanie sa má potom zvyšovať v 1- alebo 2-týždňových intervaloch o 1 až 3 mg/kg/deň (v dvoch rozdelených dávkach), aby sa dosiahla optimálna klinická odpoveď.

Denné dávky do 30 mg/kg/deň sa skúmali v klinických štúdiách a všeobecne boli dobre tolerované.

#### Migréna

##### *Dospelí*

Odporúčaná celková denná dávka topiramátu pri profylaxii migrenózných bolestí hlavy je 100 mg/deň, podávaná v dvoch rozdelených dávkach. Titrácia sa má začať dávkou 25 mg na noc, po dobu 1 týždňa. Dávka sa má ďalej zvyšovať v týždenných intervaloch o 25 mg/deň. Ak pacient netoleruje titračný režim, môžu sa intervaly medzi zvyšovaním dávky predĺžiť.

Niektorí pacienti môžu byť úspešne liečení celkovou dennou dávkou 50 mg/deň. Pacienti užívali celkovú dennú dávku až do 200 mg/deň. U niektorých pacientov môže byť táto dávka prínosná, predsa sa však odporúča opatrnosť kvôli zvýšenej incidencii vedľajších účinkov.

##### *Pediatrická populácia*

Topamax (topiramát) sa neodporúča na liečbu alebo prevenciu migrény u detí kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

#### Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Topamaxu v osobitných skupinách pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) sa má podávať topiramát opatrne, pretože plazmatický a renálny klírens topiramátu je znížený. U pacientov so známou poruchou funkcie obličiek môže byť čas do dosiahnutia rovnovážneho stavu pri každej dávke predĺžený. Odporúča sa polovica zvyčajnej úvodnej a udržiavacej dávky (pozri časť 5.2).

Keďže topiramát sa z plazmy odstraňuje hemodialýzou, pacientom so zlyhaním funkcie obličiek v konečnom štádiu sa má podávať v deň hemodialýzy doplnková dávka Topamaxu, ktorá sa rovná približne polovici dennej dávky. Doplnková dávka sa má podávať v rozdelených dávkach, na začiatku a po ukončení dialýzy. Doplnková dávka sa môže líšiť v závislosti od vlastností používaného dialyzačného zariadenia (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa má topiramát podávať s opatrnosťou, pretože klírens topiramátu sa znižuje.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa úprava dávky nevyžaduje za predpokladu, že nie je porušená funkcia obličiek.

##### *Dievčatá a ženy vo fertilnom veku*

Liečba topiramátom má byť iniciovaná a vedená pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo migrény.

U dievčat a žien vo fertilnom veku sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Potreba liečby topiramátom u týchto skupín pacientov sa má prehodnocovať aspoň raz ročne (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

### Spôsob podávania

Topamax je dostupný vo forme filmom obalených tabliet na perorálne podávanie. Odporúča sa, aby sa filmom obalené tablety nedelili.

Topamax sa môže užívať bez ohľadu na príjem potravy.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Profylaxia migrény:

- počas gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).

Epilepsia:

- počas gravidity, ak existuje vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.4 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu. Jedinou výnimkou sú ženy, pre ktoré neexistuje vhodná alternatívna liečba, ale ktoré plánujú otehotnieť a sú v plnej miere informované o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V prípadoch, kedy je z medicínskeho hľadiska potrebné rýchle ukončenie liečby topiramátom, sa odporúča náležité monitorovanie (pozri časť 4.2).

Tak ako pri iných antiepileptikách, u niektorých pacientov sa pri užívaní topiramátu môže vyskytnúť zvýšená frekvencia záchvatov alebo vznik nových typov záchvatov. Tento fenomén môže byť dôsledkom predávkovania, poklesu plazmatických koncentrácií súbežne užívaných antiepileptík, priebehu ochorenia alebo môže ísť o paradoxný účinok.

Počas užívania topiramátu je veľmi dôležitá primeraná hydratácia organizmu. Hydratácia organizmu môže znížiť riziko nefrolitiázy (pozri nižšie). Správna hydratácia pred aktivitami (ako je cvičenie alebo vystavenie sa vysokým teplotám) a počas nich, môže znížiť riziko nežiaducich reakcií spojených s teplom (pozri časť 4.8).

### Program prevencie tehotenstva

Keď sa topiramát podáva tehotnej žene, môže spôsobiť závažné vrodené malformácie a spomaliť rast plodu.

Niektoré údaje naznačujú zvýšené riziko neurologických vývinových porúch u detí vystavených topiramátu počas intrauterinného vývinu, zatiaľ čo iné údaje takéto zvýšené riziko nenaznačujú (pozri časť 4.6).

### *Ženy vo fertilnom veku*

Pred začatím liečby topiramátom u žien vo fertilnom veku sa má urobiť tehotenský test.

Pacientka má byť v plnej miere informovaná o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity a porozumieť im (pozri časti 4.3 a 4.6). To zahŕňa potrebu konzultácie so špecialistom, ak žena plánuje otehotnieť, aby sa pred vysadením antikoncepcie prediskutoval prechod na alternatívnu liečbu, a potrebu rýchleho kontaktu so špecialistom, ak otehotnie alebo si myslí, že by mohla byť tehotná.

### *Dievčatá*

Predpisujúci lekári musia zabezpečiť, aby rodičia/opatrovatelia dievčat užívajúcich topiramát pochopili potrebu kontaktovať špecialistu, keď dieťa dostane prvú menštruáciu. Vtedy sa pacientke a rodičom/opatrovateľom majú poskytnúť komplexné informácie o rizikách vyplývajúcich z expozície topiramátu počas intrauterinného vývinu a o potrebe používať vysoko účinnú antikoncepciu hneď ako

je to relevantné. Potreba pokračovať v liečbe topiramátom sa má prehodnotiť a majú sa zvážiť aj alternatívne možnosti liečby.

Pre zdravotníckych pracovníkov a pacientky (alebo rodičov/opatrovateľov) sú k dispozícii edukačné materiály týkajúce sa týchto opatrení. Príručka pre pacientku musí byť poskytnutá všetkým ženám vo fertílno m veku užívajúcim topiramát a rodičom/opatrovateľom dievčat. Karta pacienta je priložená k baleniu Topamaxu.

#### Oligohyd róza

V súvislosti s užívaním topiramátu bola hlásená oligohyd róza (znížené potenie). Znížené potenie a hypertermia (zvýšenie telesnej teploty) sa môžu objaviť najmä u malých detí vystavených vysokej okolite j teplote.

#### Zmeny nálady/depresia

Počas liečby topiramátom sa pozoroval zvýšený výskyt zmien nálady a depresie.

#### Samovražda/samovražedné myšlienky

U pacientov liečených antiepileptikami v rôznych indikáciách boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebo m kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných úmyslov a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné informácie nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika u topiramátu.

V dvojito zaslepených klinických štúdiách sa príhody súvisiace so samovraždou (myšlienky na samovraždu, pokusy o samovraždu a samovražda) vyskytli s frekvenciou 0,5 % u pacientov liečených topiramátom (46 z 8 652 liečených pacientov) a s približne 3-násobne vyššou incidenciou ako u pacientov liečených placebo m (0,2 %; 8 z 4 045 liečených pacientov).

Preto sa majú u pacientov sledovať príznaky samovražedných úmyslov a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacienti (a ich ošetrovatelia) majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných úmyslov alebo správania.

#### Závažné kožné reakcie

U pacientov užívajúcich topiramát boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)) (pozri časť 4.8.). Odporúča sa informovať pacientov o prejavoch závažných kožných reakcií. V prípade, že existuje podozrenie na SJS alebo TEN, užívanie Topamaxu sa má prerušiť.

#### Nefrolitiáza

U niektorých pacientov, najmä u tých so sklonom k nefrolitiáze, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a pridružených príznakov a symptómov, ako sú renálna kolika, bolesť obličiek alebo bolesť boku.

Medzi rizikové faktory nefrolitiázy patria: tvorba kameňov v anamnéze, výskyt nefrolitiázy a hyperkalcémie v rodinnej anamnéze (pozri nižšie – Metabolická acidóza a následky). Ani jeden z uvedených rizikových faktorov však neznamená spoľahlivú predikciu tvorby kameňov počas liečby topiramátom. Zvýšené riziko sa týka najmä pacientov, ktorí užívajú ešte ďalšie lieky spojené s nefrolitiázou.

#### Znížená funkcia obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek ( $Cl_{CR} \leq 70$  ml/min) sa má topiramát podávať opatrne, pretože plazmatický a renálny klírens topiramátu je znížený. Pre osobitné odporúčania pre dávkovanie u pacientov so zníženou funkciou obličiek pozri časť 4.2.

#### Znížená funkcia pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má topiramát podávať opatrne, pretože klírens topiramátu sa môže znížiť.

#### Akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U pacientov užívajúcich topiramát sa zaznamenal syndróm akútnej myopie sporej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti a/alebo bolesť oka. Oftalmologické nálezy môžu zahŕňať niektoré alebo všetky z nasledujúcich: myopiu, mydriázu, plytkú prednú komoru, hyperémiu oka (sčervenanie), odlúpenie chorioidey, odlúpenie pigmentového epitelu sietnice, makulárne strie a zvýšený vnútroočný tlak. Tento syndróm môže byť spojený so supraciliárnou efúziou, ktorá vedie k prednej dislokácii šošovky a dúhovky so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Najčastejšie sa príznaky objavujú v priebehu prvého mesiaca od začiatku liečby topiramátom. V porovnaní s primárnym glaukómom s úzkym uhlom, ktorý je zriedkavý vo veku do 40 rokov, sa sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom v súvislosti s liečbou topiramátom zaznamenal u detských aj dospelých pacientov. Liečba zahŕňa čo najrýchlejšie ukončenie podávania topiramátu pod dohľadom ošetrojúceho lekára a vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Tieto opatrenia všeobecne vedú k zníženiu vnútroočného tlaku.

Ak sa zvýšený vnútroočný tlak akejkoľvek etiológie nelieči, môže spôsobiť závažné následky vrátane trvalej straty zraku.

Treba rozhodnúť, či pacienti s poruchami očí v anamnéze majú byť liečení topiramátom.

#### Poruchy zorného poľa

U pacientov užívajúcich topiramát boli hlásené poruchy zorného poľa nezávisle od zvýšeného očného tlaku. V klinických štúdiách bola väčšina týchto prípadov reverzibilná po ukončení užívania topiramátu. Ak sa kedykoľvek počas liečby topiramátom objavia poruchy zorného poľa, treba zvážiť ukončenie užívania lieku.

#### Metabolická acidóza a následky

Hyperchloremická, metabolická acidóza bez zvýšenia aniónovej medzery (t. j. znížená hladina bikarbonátu v sére pod normálne referenčné rozpätie bez prítomnosti respiračnej alkalózy) je spojená s liečbou topiramátom. Toto zníženie hladiny bikarbonátu v sére je dôsledkom inhibičného účinku topiramátu na renálnu karboanhydrázu. Obvykle sa na začiatku liečby pozoruje zníženie hladiny bikarbonátu, avšak pokles sa môže pozorovať aj kedykoľvek počas liečby. Tieto poklesy sú zvyčajne mierneho až stredne závažného charakteru (priemerný pokles o 4 mmol/l je u dospelých pri dávkach 100 mg/deň alebo vyšších a u pediatrických pacientov pri dávkach približne 6 mg/kg/deň). Zriedkavo sa u pacientov zaznamenali hodnoty nižšie ako 10 mmol/l. Ochorenia alebo terapie, ktoré predisponujú k acidóze (ako ochorenie obličiek, závažné poruchy dýchania, status epilepticus, diarea, operácia, ketogénna diéta alebo niektoré lieky) môžu pôsobiť aditívne na znižovanie hladiny bikarbonátu spôsobené topiramátom.

Chronická, neliečená metabolická acidóza zvyšuje riziko nefrolitiázy a nefrokalcinózy a môže potenciálne viesť k osteopénii (pozri vyššie – Nefrolitiáza).

Výskyt chronickej metabolickej acidózy u pediatrických pacientov môže spomaľovať rýchlosť ich rastu. Účinok topiramátu na kosti v podobe kostných zmien nebol u dospelých populácií systematicky skúmaný. Uskutočnila sa jednoročná otvorená štúdia u pediatrických pacientov vo veku 6 až 15 rokov (pozri časť 5.1).

Počas liečby topiramátom sa v závislosti od základného ochorenia odporúča vykonať primerané vyšetrenia, vrátane stanovenia hladiny bikarbonátu. Ak sú prítomné znaky alebo príznaky (napr. hlboké Kussmaulovo dýchanie, dyspnoe, anorexia, nauzea, vracanie, nadmerná únava, tachykardia alebo arytmia), svedčiacie o metabolickej acidóze, odporúča sa meranie hladiny bikarbonátu v sére. Ak sa metabolická acidóza rozvíja alebo pretrváva, je potrebné uvažovať o znížení dávok alebo o ukončení liečby topiramátom (postupným znižovaním dávok).

Topiramát sa má používať opatrne u pacientov so sklonom k metabolickej acidóze alebo u pacientov užívajúcich lieky, ktoré môžu metabolickú acidózu vyvolávať.

### Poškodenie kognitívnych funkcií

Kognitívne poškodenie pri epilepsii zahŕňa viaceré faktory a môže byť následkom skrytej etiológie, epilepsie alebo antiepileptickej liečby. V literatúre sa objavili hlásenia o poškodení kognitívnych funkcií u dospelých liečených topiramátom, ktoré vyžadovali zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Štúdie týkajúce sa kognitívnych výsledkov u detí liečených topiramátom však nie sú dostatočné a jeho účinok v tomto smere potrebuje byť ešte ozrejmeneý.

### Hyperamonémia a encefalopatia

Hyperamonémia s encefalopatiou alebo bez nej bola hlásená pri liečbe topiramátom (pozri časť 4.8). Riziko hyperamonémie pri topiramáte sa zdá byť závislé od dávky. Hyperamonémia bola hlásená častejšie pri súbežnom užívaní topiramátu s kyselinou valproovou (pozri časť 4.5).

U pacientov, u ktorých sa vyvinie nevysvetliteľná letargia alebo zmeny duševného stavu súvisiace s topiramátom v monoterapii alebo prídavnej liečbe, sa odporúča vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a odmerať hladiny amoniaku.

### Nutričná suplementácia

U niektorých pacientov môže počas liečby topiramátom dôjsť k poklesu telesnej hmotnosti. Odporúča sa, aby sa u pacientov liečených topiramátom sledoval pokles telesnej hmotnosti. Ak sa počas liečby topiramátom znížila hmotnosť pacienta, možno zvážiť doplnky výživy alebo zvýšený príjem potravy.

### Intolerancia laktózy

Topamax obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### Sodík

Jedna tableta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinky Topamaxu na iné antiepileptiká

Pridanie Topamaxu k iným antiepileptikám (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, primidón) nemá vplyv na ich rovnovážnu plazmatickú koncentráciu s výnimkou jednotlivých prípadov, kedy pridanie Topamaxu k fenytoínu môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie fenytoínu. Zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou špecifickej polymorfnej enzýmovej izoformy (CYP2 C19). Pacientom, ktorí užívajú fenytoín a vykazujú klinické prejavy alebo symptómy toxicity, sa majú monitorovať hladiny fenytoínu.

Farmakokinetická štúdia liekových interakcií u pacientov s epilepsiou naznačila, že pridanie topiramátu k lamotrigínu, nemalo žiadny vplyv na rovnovážnu plazmatickú koncentráciu lamotrigínu pri dávkach topiramátu od 100 do 400 mg/deň. Taktiež v priebehu liečby lamotrigínom (priemerná dávka 327 mg/deň) alebo po jeho vynechaní, nebola zaznamenaná žiadna zmena rovnovážnej plazmatickej koncentrácie topiramátu.

Topiramát inhibuje enzým CYP 2C19 a môže interferovať s inými látkami, ktoré tento enzým metabolizuje (napr. diazepam, imipramín, moklobemid, proguanil, omeprazol).

### Účinky iných antiepileptík na Topamax

Fenytoín a karbamazepín znižujú plazmatickú koncentráciu topiramátu. Pridanie alebo vynechanie fenytoínu alebo karbamazepínu počas liečby Topamaxom môže vyžadovať úpravu dávky druhého lieku. To sa má dosiahnuť titráciou až do dosiahnutia klinického účinku. Pridanie alebo vynechanie kyseliny

valproovej nevyvoláva klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií Topamaxu, a preto sa nevyžaduje úprava dávky Topamaxu. Výsledky týchto interakcií sú zhrnuté nižšie:

AEP Súbežne podávané	AEP Koncentrácie	Koncentrácia Topamaxu
Fenytoín	↔**	↓
Karbamazepín (CBZ)	↔	↓
Kyselina valproová	↔	↔
Lamotrigín	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidón	↔	NS

↔ = bez účinku na plazmatické koncentrácie (zmena  $\leq 15\%$ )

\*\* = zvýšená plazmatická koncentrácia u niektorých pacientov

↓ = znížené plazmatické koncentrácie

NS = štúdie neboli vykonané

AEP = antiepileptiká

### Interakcie s inými liekmi

#### *Digoxín*

V štúdií po podaní jednej dávky sa plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie digoxínu (AUC) v dôsledku podávania Topamaxu znížila o 12 %. Klinická relevantnosť tohto pozorovania nebola stanovená. Pri pridávaní alebo znižovaní dávky Topamaxu u pacientov liečených digoxínom je potrebné venovať zvýšenú pozornosť rutinnému monitorovaniu hladiny digoxínu v sére.

#### *Lieky tlmiace centrálny nervový systém*

Súbežné podávanie Topamaxu a alkoholu alebo iných liekov tlmiacich centrálny nervový systém (CNS) sa v klinických štúdiách nehodnotilo. Odporúča sa, aby sa Topamax nepodával súbežne s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS.

#### *Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)*

Pri súbežnom užívaní topiramátu a ľubovníka bodkovaného sa môže pozorovať riziko zníženia plazmatických koncentrácií, čo môže viesť k strate účinnosti. Nevykonali sa žiadne klinické štúdie, ktoré by hodnotili túto možnú interakciu.

#### *Systémová hormonálna antikoncepcia*

Vo farmakokinetickej štúdií zameranej na sledovanie interakcií na zdravých dobrovoľníčkach, ktoré užívali perorálne kontraktívum s obsahom 1 mg noretisterónu (NET) a 35  $\mu$ g etinylestradiolu (EE), podávanie Topamaxu pri absencii ďalšej medikácie, v dávkach od 50 do 200 mg/deň, nebolo spojené so štatisticky významnými zmenami plochy pod krivkou (AUC) žiadnej zložky perorálneho kontraktíva. V inej štúdií bolo zaznamenané štatisticky významné zníženie expozície EE pri dávkach topiramátu 200, 400 a 800 mg/deň (o 18 %, 21 % a 3 %, v tomto poradí) pri doplnkovej terapii u pacientiek s epilepsiou užívajúcich kyselinu valproovú. V obidvoch štúdiách Topamax (50 - 200 mg/deň u zdravých dobrovoľníčok a 200 - 800 mg/deň u pacientiek s epilepsiou) významne neovplyvnil expozíciu NET. Hoci pri dávkach 200 - 800 mg/deň bolo pozorované od dávky závislé zníženie expozície EE (u pacientiek s epilepsiou), pri dávkach 50 - 200 mg/deň neboli pozorované významné zmeny expozície EE (u zdravých dobrovoľníčok). Klinický význam pozorovaných zmien nie je známy. U pacientok užívajúcich systémové hormonálne antikoncepčné prípravky súbežne s Topamaxom je potrebné počítať s možnosťou zníženej antikoncepčnej účinnosti a výraznejšieho intermenštruačného krvácania. Je potrebné požiadať pacientky, aby hlásili akúkoľvek zmenu krvácania. Antikoncepčná účinnosť môže byť znížená aj pri absencii intermenštruačného krvácania. Ženám užívajúcim systémovú hormonálnu antikoncepciu treba odporučiť, aby používali aj bariérovú metódu.

#### *Lítium*

U zdravých dobrovoľníčok sa počas súbežného podávania topiramátu v dávke 200 mg/deň pozorovala redukcia (18 % AUC) systémovej expozície lítiumu. U pacientov s bipolárnou poruchou sa farmakokinetika lítiumu počas liečby topiramátom v dávkach 200 mg/deň nezmenila, ale pozorovalo sa



zvýšenie systémovej expozície (26 % AUC) pri podávaní topiramátu v dávkach do 600 mg/deň. Pri súbežnom podávaní s topiramátom sa má hladina lítia monitorovať.

#### *Risperidón*

Štúdie liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým dobrovoľníkom a opakovanom podaní pacientom s bipolárnou poruchou viedli k podobným výsledkom. Keď sa podával súbežne s topiramátom vo zvyšujúcich sa dávkach 100, 250 a 400 mg/deň, zaznamenala sa redukcia systémovej expozície (16 % a 33 % pre rovnovážny stav AUC pre dávky 250 a 400 mg/deň v tomto poradí) risperidónu (podávaného v dávkach od 1 do 6 mg denne). Rozdiely v AUC celkovej účinnej frakcie liečiva pri liečbe samotným risperidónom a kombinovanou liečbou s topiramátom neboli však štatisticky významné. Pozorovala sa minimálna zmena farmakokinetiky celkovej účinnej frakcie liečiva (risperidón plus 9-hydroxyrisperidón) a nezaznamenala sa žiadna zmena farmakokinetiky samotného 9-hydroxyrisperidónu. Nezaznamenali sa žiadne signifikantné zmeny v systémovej expozícii celkovej účinnej frakcie risperidónu alebo topiramátu. Po pridaní topiramátu k liečbe risperidónom (1 - 6 mg/deň) sa vyskytovali nežiaduce účinky častejšie (90 % a 54 %) ako pred pridaním topiramátu (250-400 mg/deň). Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky po pridaní topiramátu k liečbe risperidónom boli: somnolencia (27 % a 12 %), parestézia (22 % a 0 %) a nauzea (18 % a 9 %).

#### *Hydrochlórotiazid (HCTZ)*

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku HCTZ (25 mg každých 24 h) a topiramátu (96 mg každých 12 h) v rovnovážnom stave po samostatnom podaní a po ich súbežnom podaní. Výsledky tejto štúdie preukázali zvýšenie  $C_{max}$  topiramátu o 27 % a zvýšenie AUC o 29 %, keď sa HCTZ pridal k topiramátu. Klinický význam tejto zmeny nie je známy. Pridanie HCTZ k terapii topiramátom môže vyžadovať úpravu dávok topiramátu. Farmakokinetika rovnovážneho stavu HCTZ nebola signifikantne ovplyvnená súbežne podávaným topiramátom. Klinické laboratórne výsledky zaznamenali pokles hladiny draslíka v sére po podaní topiramátu alebo HCTZ; pokles bol výraznejší, ak boli HCTZ a topiramát podané v kombinácii.

#### *Metformín*

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku metformínu a topiramátu v plazme, keď sa metformín podával samostatne a súbežne s topiramátom. Výsledky tejto štúdie ukázali, že priemerná  $C_{max}$  a priemerná  $AUC_{0-12h}$  sa zvýšili o 18 % a 25 % v tomto poradí, zatiaľ čo priemerný CL/F sa znížil o 20 %, keď sa metformín podával spolu s topiramátom. Topiramát neovplyvnil  $t_{max}$  metformínu. Klinický význam účinku topiramátu na farmakokinetiku metformínu nie je jasný. Plazmatický klírens topiramátu po perorálnom podaní sa znižuje, keď sa topiramát podáva spolu s metformínom. Rozsah zmeny klírnsu nie je známy. Klinický význam účinku metformínu na farmakokinetiku topiramátu nie je jasný.

Ak sa Topamax pridáva alebo vynecháva u pacientov liečených metformínom, mala by sa venovať pozornosť ich monitorovaniu, aby sa zabezpečila adekvátna kontrola diabetu.

#### *Pioglitazón*

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku topiramátu a pioglitazónu v rovnovážnom stave po samostatnom podaní liečiv a po ich súbežnom podaní. Bol pozorovaný 15 % pokles  $AUC_{\tau,ss}$  pioglitazónu bez zmeny v  $C_{max,ss}$ . Toto zistenie nebolo štatisticky významné. Okrem toho bol zaznamenaný 13 % a 16 % pokles  $C_{max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  aktívneho hydroxymetabolitu v tomto poradí, ako aj 60 % pokles  $C_{max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  aktívneho ketometabolitu. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Ak sa Topamax pridáva k liečbe pioglitazónom alebo pioglitazón sa pridáva k liečbe Topamaxom, má sa monitorovaniu takýchto pacientov venovať zvýšená pozornosť, aby bola zabezpečená adekvátna kontrola diabetu.

#### *Glibenklamid*

V štúdiách liekových interakcií u pacientov s diabetom mellitus typu 2 sa hodnotila farmakokinetika v rovnovážnom stave u samotného glibenklamidu (5 mg/deň) a súbežne podávaného s topiramátom (150 mg/deň). Počas podávania topiramátu bola zaznamenaná 25 % redukcia  $AUC_{24}$  glibenklamidu. Systémová expozícia aktívnym metabolitom, 4-*trans*-hydroxyglibenklamidu (M1) a 3-*cis*-

hydroxyglibenklamidu (M2), bola tiež zredukovaná o 13 % a 15 % v tomto poradí. Pri súbežnom podávaní glibenklamidu nebol ustálený stav farmakokinetiky topiramátu ovplyvnený.

Keď sa topiramát pridáva k liečbe glibenklamidom alebo sa glibenklamid pridáva k liečbe topiramátom, má sa monitorovaniu takýchto pacientov venovať zvýšená pozornosť, aby bola zabezpečená adekvátna kontrola diabetu.

#### Iné formy interakcií

##### *Lieky prispievajúce k nefrolitiáze*

Ak sa Topamax užíva spolu s inými liečivami, ktoré môžu prispieť k nefrolitiáze, riziko nefrolitiázy sa zvyšuje. Preto sa takýmto látkam počas užívania Topamazu treba vyhnúť, nakoľko môžu vytvoriť fyziologické prostredie, ktoré zvyšuje riziko vzniku obličkových kameňov.

##### *Kyselina valproová*

Súbežné podávanie topiramátu a kyseliny valproovej sa spájalo s hyperamonémiou s encefalopatiou alebo bez nej u pacientov, ktorí tolerovali každý liek samostatne. Vo väčšine prípadov symptómy a príznaky ustúpili s prerušením podávania každého lieku (pozri časť 4.4 a časť 4.8). Táto nežiaduca reakcia nie je následkom farmakokinetickej interakcie.

V súvislosti so súbežným užívaním topiramátu a kyseliny valproovej bola hlásená hypotermia, definovaná ako neželaný pokles telesnej teploty na  $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , v kombinácii s hyperamonémiou ako aj bez nej. Tento nežiaduci účinok sa môže objaviť u pacientov užívajúcich súbežne topiramát a valproát po začatí liečby topiramátom alebo po zvýšení dennej dávky topiramátu.

##### *Warfarín*

U pacientov liečených topiramátom v kombinácii s warfarínom bol hlásený znížený protrombínový čas/medzinárodný normalizovaný pomer (Prothrombin Time/International Normalized Ratio, PT/INR). Z toho dôvodu sa má u pacientov súbežne liečených topiramátom a warfarínom pozorne sledovať INR.

#### Ďalšie farmakokinetické štúdie liekových interakcií

Vykonal sa klinické štúdie, aby sa zistili potenciálne farmakokinetické liekové interakcie topiramátu s inými liečivami. Zmeny  $C_{\max}$  alebo AUC, ako aj výsledky interakcií sú zhrnuté nižšie. V druhom stĺpci (koncentrácia súbežne podaného liečiva) sú zmeny koncentrácie liečiva uvedeného v prvom stĺpci, ktoré sa zaznamenali po pridaní topiramátu. V treťom stĺpci (koncentrácia topiramátu) je zaznamenaný vplyv súbežného podania liečiva uvedeného v prvom stĺpci na koncentráciu topiramátu.

<b>Súhrn výsledkov z ďalších farmakokinetických štúdií liekových interakcií</b>		
<b>Súbežne podané liečivo</b>	<b>Koncentrácia súbežne podaného liečiva<sup>a</sup></b>	<b>Koncentrácia topiramátu<sup>a</sup></b>
Amitriptylín	↔ 20 % zvýšenie $C_{\max}$ a AUC nortriptylínu - metabolitu	NS
Dihydroergotamín (perorálny a subkutánný)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31 % zvýšenie AUC redukovaných metabolitov	NS
Propranolol	↔ 17 % zvýšenie $C_{\max}$ 4-hydroxypropranololu (TPM 50 mg/12 h)	9 % a 16 % zvýšenie $C_{\max}$ , 9 % a 17 % zvýšenie AUC (40 a 80 mg propranololu/12 h, v tomto poradí)
Sumatriptan (perorálny a subkutánný)	↔	NS
Pizotifén	↔	↔

Diltiazem	25 % zníženie AUC diltiazemu a 18 % zníženie DEA, a ↔ pre DEM*	20 % zvýšenie AUC
Venlafaxín	↔	↔
Flunarizín	16 % zvýšenie AUC (TPM 50 mg/12 h) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = Hodnoty v % sú priemerné zmeny C<sub>max</sub> alebo AUC pri monoterapii

↔ = Žiadny účinok na C<sub>max</sub> a AUC (≤ 15 % zmena) materskej zlučiny

NS = Štúdie neboli vykonané

\*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

<sup>b</sup> = Zvýšenie AUC flunarizínu o 14 % u jednotlivcov, ktorí užívali flunarizín samostatne.

Zvýšenie expozície môže byť pripisované akumulácii počas dosiahnutia ustáleného stavu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

#### *Všeobecné riziko súvisiace s epilepsiou a antiepileptikami (AE)*

Ženám vo fertílno-m veku, a najmä ženám, ktoré plánujú otehotnieť, a ženám, ktoré sú tehotné, sa má poskytnúť odborné poradenstvo týkajúce sa potenciálnych rizík pre plod spôsobených záchvatmi aj antiepileptickou liečbou. Potreba liečby AE sa má prehodnotiť, keď žena plánuje otehotnieť. U žien liečených kvôli epilepsii sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby AE, pretože to môže viesť k relapsu záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj plod. Ak je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože súbežná liečba viacerými AE môže byť spojená s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, v závislosti od príslušných antiepileptík.

#### *Riziko súvisiace s topiramátom*

Topiramát je teratogénny u myši, potkanov a králikov (pozri časť 5.3). U potkanov topiramát prechádza placentárnou bariérou.

U ľudí prechádza topiramát placentou a v pupočnej šnúre boli hlásené podobné koncentrácie ako v krvi matky.

Klinické údaje z tehotenských registrov naznačujú, že deti vystavené topiramátu v monoterapii počas intrauterinného vývinu majú:

Závažné vrodené malformácie a pomalý rast plodu

- zvýšené riziko vrodených malformácií (obzvlášť rázštep pery/podnebia, hypospádia a anomálie týkajúce sa rozličných orgánových systémov) po expozícii v prvom trimestri. Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala AE (1,4 %). Údaje z observačnej populačnej registračnej štúdie zo severských štátov ukázali 2- až 3-násobne vyšší výskyt závažných vrodených malformácií (až 9,5 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala AE (3,0 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím AE v kombinovanej terapii. Riziko bolo hlásené ako na dávke závislé; účinky boli pozorované pri všetkých dávkach. U žien liečených topiramátom, ktoré mali dieťa s vrodenou malformáciou, sa objavuje zvýšené riziko malformácií v ďalších graviditách, keď sú vystavené vplyvu topiramátu.
- častejší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti (< 2 500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- zvýšenú prevalenciu malej veľkosti na gestačný vek (small for gestational age, SGA); (definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Podľa údajov z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug bolo riziko SGA u detí žien liečených topiramátom 18 % v porovnaní s 5 % u detí žien bez epilepsie, ktoré nedostávali AE. Dlhodobé dôsledky nálezov SGA nebolo možné stanoviť.

### Neurologické vývinové poruchy

- Údaje z dvoch observačných štúdií založených na populačných registroch uskutočnených na prevažne rovnakom súbore údajov zo severských štátov naznačujú, že u takmer 300 detí matiek s epilepsiou, ktoré boli počas intrauterinného vývinu vystavené topiramátu, môže byť 2- až 3-násobne vyššia prevalencia porúch autistického spektra, mentálneho postihnutia alebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) v porovnaní s deťmi matiek s epilepsiou, ktoré neboli vystavené účinkom AE. Tretia observačná kohortová štúdia z USA nenaznačila zvýšený kumulatívny výskyt týchto následkov do veku 8 rokov u približne 1 000 detí matiek s epilepsiou vystavených topiramátu počas intrauterinného vývinu v porovnaní s deťmi matiek s epilepsiou, ktoré neboli vystavené účinkom AE.

### Indikácia epilepsie

- Topiramát je kontraindikovaný počas gravidity, ak existuje vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.4).
- Žena musí byť v plnej miere informovaná o rizikách užívania topiramátu počas tehotenstva a musí im rozumieť. To zahŕňa aj diskusiu o rizikách nekontrolovanej epilepsie pre graviditu.
- Ak žena plánuje otehotnieť, pred vysadením antikoncepcie sa treba pokúsiť o prechod na vhodnú alternatívnu liečbu.
- Ak žena otehotnie počas užívania topiramátu, má byť bezodkladne odoslaná k špecialistovi, aby prehodnotil liečbu topiramátom a zvažil alternatívne možnosti liečby.
- Ak sa topiramát užíva počas gravidity, pacientka má byť odoslaná k špecialistovi na zhodnotenie a poradenstvo týkajúce sa exponovanej gravidity. Má sa vykonať podrobné prenatálne monitorovanie.

### Indikácia profylaxie migrény

Topiramát je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Ženy vo fertilnom veku (všetky indikácie)

Topiramát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu. Jedinou výnimkou sú ženy s epilepsiou, pre ktoré neexistuje vhodná alternatívna liečba, ale ktoré plánujú otehotnieť a sú v plnej miere informované o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6).

Počas liečby a najmenej 4 týždne po ukončení liečby Topamaxom sa má používať aspoň jedna vysoko účinná antikoncepčná metóda (napr. vnútromaternicové teliesko) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

U žien vo fertilnom veku sa majú zvažiť alternatívne možnosti liečby.

Pred začatím liečby topiramátom u žien vo fertilnom veku sa má urobiť tehotenský test.

Pacientka má byť v plnej miere informovaná o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity a porozumieť im. To zahŕňa potrebu konzultácie so špecialistom, ak žena plánuje otehotnieť, a potrebu rýchleho kontaktu so špecialistom, ak otehotnie alebo si myslí, že by mohla byť tehotná a užíva topiramát.

U žien s epilepsiou sa majú zohľadniť aj riziká nekontrolovanej epilepsie pre graviditu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dievčatá (pozri časť 4.4).

### Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie topiramátu do materského mlieka. Vylučovanie topiramátu do materského mlieka u ľudí sa v kontrolovaných štúdiách nehodnotilo. Obmedzené pozorovania u pacientov naznačujú značné vylučovanie topiramátu do ľudského mlieka. Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených novorodencov/detí liečených matiek, zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a nedostatočný prírastok na hmotnosti. Z toho dôvodu je nutné zvažiť, či ukončiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu topiramátom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby topiramátom pre ženu (pozri časť 4.4).

### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu spôsobenú topiramátom (pozri časť 5.3).

Účinok topiramátu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Topamax má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Topiramát pôsobí na centrálny nervový systém a môže vyvolávať ospalosť, závraty alebo podobné príznaky. Môže tiež spôsobiť poruchy videnia a/alebo rozmazané videnie. Tieto nežiaduce reakcie môžu byť potenciálne nebezpečné u pacientov, ktorí vedú vozidlo alebo obsluhujú stroje, najmä v období, kým pacient nenadobudne s liekom skúsenosti.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť topiramátu bola hodnotená z databázy klinických štúdií pozostávajúcej z 4 111 pacientov (3 182 užívajúcich topiramát a 929 placebo), ktorí sa zúčastnili 20 dvojito-zaslepených štúdií a z 2 847 pacientov, ktorí sa zúčastnili 34 nezaslepených štúdií s topiramátom v prídavnej terapii primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov, parciálnych záchvatov, záchvatov spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, v monoterapii novo alebo nedávno diagnostikovanej epilepsie alebo profylaxie migrény. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierne až stredne závažná. Nežiaduce reakcie identifikované v klinických štúdiách a počas postmarketingových skúseností (označené s „\*“) sú uvedené podľa výskytu v klinických štúdiách v tabuľke 1. Frekvencie sú určené nasledovne:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	nemožno určiť z dostupných údajov

Najčastejšie nežiaduce reakcie (s výskytom > 5 % a vyšším ako bolo pozorované u placebo v minimálne 1 indikácii v dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách s topiramátom) zahŕňajú: anorexiu, zníženú chuť do jedla, bradyfréniu, depresiu, ťažkosti s vyjadrovaním, insomniu, abnormálnu koordináciu, poruchy pozornosti, závraty, dysartri, dysgeúziu, hypotéziu, letargiu, poruchy pamäti, nystagmus, parestéziu, somnolenciu, tremor, diplopiu, rozmazané videnie, diareu, nauzeu, únavu, podráždenosť a zníženie hmotnosti.

<b>Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na topiramát</b>					
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída*				
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	leukopénia, trombocytopénia, lymfadenopatia, eozinofília	neutropénia*	
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			alergický edém*
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, znížený apetít	metabolická acidóza, hypokaliémia, zvýšený apetít, polydipsia	hyperchloremická acidóza, hyperamonémia*, hyperamone-mická encefalopatia*	

Psychické poruchy	depresia	bradyfrénia, insomnia, problém s vyjadrovaním, úzkosť, stav zmätenosti, dezorientácia, agresivita, zmeny nálady, nepokoj, striedanie nálad, depresívna nálada, hnev, abnormálne správanie	samovražedné myšlienky, samovražedné pokusy, halucinácie, psychotická porucha, sluchové halucinácie, vizuálne halucinácie, apatia, nedostatok spontánneho rečového prejavu, poruchy spánku, afektová labilita, znížené libido, roztržitosť, plač, dysfémia, euforická nálada, paranoja, neodbytnosť, záchvaty paniky, plačlivosť, porucha čítania, iníciaľna insomnia, ľahostajnosť, abnormálne myslenie, strata libida, malátnosť, stredná insomnia, roztržitosť, skoré ranné prebúdzanie, panická reakcia, povznesená nálada	mánia, panická porucha, pocit zúfalstva*, hypománia	
-------------------	----------	---	--	---	--

Poruchy nervového systému	parestézia, somnolencia, závraty	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, amnézia, kognitívna porucha, duševné poruchy, poruchy psychomotorických zručností, konvulzia, abnormálna koordinácia, tremor, letargia, hypestézia, nystagmus, dysgeúzia, porucha rovnováhy, dysartria, intenčný tremor, sedácia	znížená úroveň vedomia, konvulzie typu grand mal, porucha zorného poľa, komplexné parciálne záchvaty, porucha reči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, porucha zmyslového vnímania, slinenie, hypersomnia, afázia, opakujúca sa reč, hypokinéza, dyskinéza, posturálne závraty, zlá kvalita spánku, pocit pálenia, strata zmyslového vnímania, parosmia, cerebelárny syndróm, dysestézia, hypogeúzia, stupor, nemotornosť, aura, ageúzia, dysgrafia, dysfázia, periférna neuropatia, presynkopa, dystónia, mravčenie	apraxia, cirkadiánna porucha spánkového rytmu, hyperestézia, hyposmia, anosmia, esenciálny tremor, akinéza, nereagovanie na stimuly	
Poruchy oka		rozmazané videnie, diplopia, poruchy zraku	znížená zraková ostrosť, skotóm, myopia*, abnormálny pocit v oku*, suché oči, fotofóbia, blefarospasmus, zvýšené slzenie, fotopsia, mydriáza, presbyopia	jednostranná slepota, prechodná slepota, glaukóm, porucha akomodácie, zmenené vizuálne vnímanie hĺbky, mihotavý skotóm, edém očného viečka*, nočná slepota, amblyopia	glaukóm s uzavretým uhlom*, makulopatia*, porucha pohybu oka*, edém spojovky*, uveitída



Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, tinnitus, bolesť ucha	hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, zlý pocit v uchu, porucha sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia, sínusová bradykardia, palpitácie		
Poruchy ciev			hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, nával horúčavy,	raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, epistaxa, upchanie nosa, rinorea, kašeľ*	námahové dyspnoe, hypersekrécia paranazálnych dutín, dysfónia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, diarea	vracanie, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, bolesť brucha, sucho v ústach, žalúdočný diskomfort, orálna parestézia, gastritída, abdominálny diskomfort	pankreatitída, flatulencia, gastroezofageálny reflux, bolesť v podbrušiu, orálna hypestézia, krvácanie ďasien, abdominálna distenzia, diskomfort v epigastriu, citlivosť brucha, hypersekrécia slín, bolesť úst, zapáchajúci dych, glosodýnia		
Poruchy pečene a žlčových ciest				hepatitída, zlyhanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia, vyrážka, pruritus	anhidróza, hypestézia tváre, žihľavka, erytém, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, zmena sfarbenia kože, alergická dermatitída, opuch tváre	Stevensov-Johnsonov syndróm*, multiformný erytém*, abnormálny pach kože, periorbitálny edém*, lokalizovaná žihľavka	toxická epidermálna nekrolýza*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, svalové kŕče, myalgia záškľby svalov, svalová slabosť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi	opuch kĺbov*, muskuloskeletálna strnulosť, bolesť v boku, svalová únava	bolesť končatín*	
Poruchy obličiek a močových ciest		nefrolitiáza, polakizúria, dyzúria, nefrokalcinóza*	močové kamene, inkontinencia moču, hematuria, inkontinencia, nutkanie na močenie, renálna kolika, bolesť obličiek	ureterálne kamene, renálna tubulárna acidóza*	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektilná dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	pyrexia, asténia, podráždenosť, porucha chôdze, abnormálny pocit, nevoľnosť	hypertermia, smäd, ochorenie podobné chrípke*, pomalosť, periférny chlad, pocit opitosti, pocit nervozity	edém tváre	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	úbytok hmotnosti	nárast hmotnosti*	prítomnosť kryštálov v moči, abnormálny test chôdze po čiare, pokles množstva bielych krviniek, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	zníženie hladiny bikarbonátu v krvi	
Sociálne podmienky			neschopnosť učiť sa		

\* identifikované ako nežiaduca reakcia zo spontánnych postmarketingových hlásení. Ich frekvencia bola vypočítaná na základe incidencie v klinických štúdiách alebo bola započítaná, ak sa udalosť nevyskytla v klinických štúdiách.

Vrodené malformácie a obmedzenie rastu plodu (pozri časť 4.4 a časť 4.6).

#### Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie zaznamenané častejšie ( $\geq 2$ -násobne) u detí ako u dospelých v dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách zahŕňajú:

- Znížený apetít
- Zvýšený apetít
- Hyperchloremickú acidózu
- Hypokaliémiu
- Abnormálne správanie
- Agresivitu
- Apatiu
- Iniciálnu insomniu
- Samovražedné myšlienky

- Poruchy pozornosti
- Letargiu
- Cirkadiánne poruchy spánkového rytmu
- Zlú kvalitu spánku
- Zvýšené slzenie
- Sínusovú bradykardiu
- Abnormálne pocity
- Poruchy chôdze.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli zaznamenané u detí ale nie u dospelých v dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách zahŕňajú:

- Eozinofíliu
- Psychomotorickú hyperaktivitu
- Závrat
- Vracanie
- Hypertermiu
- Pyrexiu
- Poruchu učenia.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Zaznamenali sa prípady predávkovania topiramátom. Príznaky zahŕňali kŕče, ospalivosť, poruchy reči, rozmazané videnie, diplopiu, zhoršenie duševnej činnosti, letargiu, abnormálnu koordináciu, stupor, hypotenziu, abdominálnu bolesť, nepokoj, závraty a depresiu. Klinické následky vo väčšine prípadov neboli závažné, avšak po predávkovaní viacerými liekmi naraz, vrátane topiramátu, boli zaznamenané úmrtia.

Predávkovanie topiramátom môže viesť k závažnej metabolickej acidóze (pozri časť 4.4).

### Liečba

V prípade predávkovania sa má liečba topiramátom ukončiť a má sa podávať všeobecná podporná liečba, kým klinická toxicita nezoslabne alebo nepominie. Pacient má byť dostatočne hydratovaný. Hemodialýza je efektívny prostriedok na odstránenie topiramátu z organizmu. Podľa zväženia lekára sa tiež môžu uskutočniť ďalšie opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX11.

Topiramát je klasifikovaný ako monosacharid substituovaný sulfamátom. Presný mechanizmus, akým topiramát uplatňuje svoje účinky proti záchvatom a na profylaxiu migrény, nie je známy.

Elektrofyziológickými a biochemickými štúdiami na tkanivových kultúrach neurónov sa zistili tri vlastnosti, ktoré prispievajú k antiepileptickému účinku topiramátu.

Akčné potenciály, ktoré opakovane vznikajú počas pretrvávajúcej depolarizácie neurónov, boli topiramátom blokovane v závislosti od času, čo pripomína blokádu napätovo závislých sodíkových kanálov. Topiramát zvyšuje frekvenciu, ktorou kyselina  $\gamma$ -aminomaslová (GABA) aktivuje GABA<sub>A</sub>

receptory a zvyšuje schopnosť GABA indukovať tok chloridových iónov do neurónov, čo naznačuje, že topiramát potencuje aktivitu tohto inhibičného neurotransmitera.

Tento účinok nebol blokovaný flumazenilom, benzodiazepínovým antagonistom, a topiramát ani nepredlžoval čas otvorenia kanála, čo odlišuje topiramát od barbiturátov, ktoré modulujú GABA<sub>A</sub> receptory.

Pretože sa antiepileptický účinok topiramátu výrazne odlišuje od účinku benzodiazepínov, predpokladá sa účinnosť pôsobením na podtyp GABA<sub>A</sub> receptora, ktorý nie je citlivý na benzodiazepíny. Topiramát antagonizuje schopnosť kainátu aktivovať kainát/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metylizoxazol-4-propionová kyselina) podtyp receptorov pre excitačné aminokyseliny (glutamát), ale nemá vplyv na aktivitu N-metyl-D-aspartátu (NMDA) na NMDA podtype receptora. Tieto účinky topiramátu boli závislé od koncentrácie v rozsahu od 1 do 200  $\mu$ mol, pri minimálnom účinku pozorovanom od 1 do 10  $\mu$ mol.

Topiramát navyše inhibuje niektoré izoenzymy karboanhydrázy. Tento farmakokinetický účinok je oveľa slabší v porovnaní s acetazolamidom, známym inhibítorom karboanhydrázy, a nepovažuje sa za hlavnú zložku antiepileptického účinku topiramátu.

V štúdiách na zvieratách topiramát vykazoval antikonvulzívny účinok u potkanov a myši pri teste so záchvatmi vyvolanými maximálnym elektrošokom (MES – maximal electroshock seizure) a je účinný u hlodavcov s epilepsiou, ktorá zahŕňa tonické kŕče a záchvaty podobné absencii u potkanov so spontánnou epilepsiou (SER – spontaneous epileptic rat) a u potkanov s tonickými a klonickými kŕčmi vyvolanými dráždením amygdaly alebo celkovou ischémiou. Topiramát je len slabo účinný v blokovaní klonických kŕčov vyvolaných antagonistom GABA<sub>A</sub> receptorov, pentetrazolom.

Štúdie na myšiach, ktorým sa súbežne podával topiramát a karbamazepín alebo fenobarbital, vykazovali synergickú antikonvulzívnu aktivitu, zatiaľ čo kombinácia s fenytoínom vykazovala aditívnu antikonvulzívnu aktivitu. V kontrolovaných štúdiách s prídavnou terapiou topiramátom sa nepreukázala žiadna korelácia medzi plazmatickými hladinami topiramátu na konci dávkového intervalu a jeho klinickou účinnosťou. U ľudí sa nepreukázal žiadny vývoj tolerancie voči topiramátu.

#### Epilepsia s absenciou

U detí vo veku 4 - 11 rokov boli vykonané dve malé štúdie s jedným ramenom (CAPSS-326 a TOPAMAT-ABS-001). Jedna zahŕňala 5 detí a druhá zahŕňala 12 detí predtým, ako bola ukončená z dôvodu nedostatočnej terapeutickej odpovede. Dávky používané v týchto štúdiách boli približne až do 12 mg/kg v štúdiu TOPAMAT-ABS-001 a maximum toho, čo bolo menšie z 9 mg/kg/denne alebo 400 mg/denne v štúdiu CAPSS-326. Tieto štúdie neposkytli dostatočný dôkaz na dosiahnutie záveru ohľadom účinnosti alebo bezpečnosti u detí alebo dospievajúcich.

#### Monoterapia u pacientov vo veku 6 až 15 rokov s novým alebo nedávnym nástupom epilepsie

Uskutočnila sa jednoročná otvorená štúdia u pediatrických pacientov vo veku 6 až 15 rokov vrátane 63 osôb s nedávnym alebo novým nástupom epilepsie, aby sa posúdili účinky topiramátu (28 osôb) v porovnaní s levetiracetamom na rast, vývoj a mineralizáciu kostí. V oboch liečebných skupinách bol pozorovaný pokračujúci rast, ale skupina s topiramátom preukázala štatisticky významné zníženie priemernej ročnej zmeny telesnej hmotnosti a hustoty kostných minerálov oproti východiskovej hodnote v porovnaní so skupinou s levetiracetamom. Podobný trend sa pozoroval aj pri výške a rýchlosti rastu, ale nebol štatisticky významný. Zmeny súvisiace s rastom neboli klinicky významné ani nelimitovali liečbu. Iné súčasne pôsobiace faktory (confounding factors) nemožno vylúčiť.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetický profil topiramátu, v porovnaní s inými antiepileptikami, vykazuje dlhý plazmatický polčas, lineárnu farmakokinetiku, prevažne renálny klírens, absenciu signifikantnej väzby na proteíny a neprítomnosť klinicky relevantných aktívnych metabolitov.

Topiramát nie je silný induktor enzýmov metabolizujúcich lieky, môže sa podávať bez ohľadu na jedlo a monitorovanie plazmatických hladín topiramátu nie je potrebné. V klinických štúdiách sa nepotvrdila žiadna konzistentná súvislosť medzi plazmatickými hladinami a účinnosťou alebo nežiaducimi účinkami.

#### Absorpcia

Topiramát sa rýchlo a dobre absorbuje. Po perorálnom podaní 100 mg topiramátu zdravým jedincom priemerná hodnota maximálnej koncentrácie v plazme ( $C_{max}$ ) bola 1,5 µg/ml a dosiahla sa za 2 až 3 hodiny ( $T_{max}$ ).

Na základe merania rádioaktivity moču bol priemerný rozsah absorpcie 100 mg perorálnej dávky  $^{14}C$ -topiramátu najmenej 81 %. Jedlo nemá žiadny klinicky významný účinok na biodostupnosť topiramátu.

#### Distribúcia

Všeobecne sa 13 – 17 % topiramátu viaže na plazmatické proteíny. Bola pozorovaná nízka väzbová kapacita erytrocytov pre topiramát, ktorá je saturateľná pri plazmatických koncentráciách vyšších ako 4 µg/ml. Distribučný objem sa, naopak, s dávkou menil. Priemerný zdanlivý distribučný objem bol 0,80 až 0,55 l/kg pre jednorazovú dávku v rozmedzí 100 až 1 200 mg. Zaznamenal sa vplyv pohlavia na distribučný objem, pričom hodnoty pre ženy predstavovali približne 50 % hodnôt pre mužov. Prisudzovalo sa to vyššiemu percentu telesného tuku u pacientiek, čo však nemá klinický význam.

#### Biotransformácia

Topiramát sa u zdravých dobrovoľníkov nemetabolizuje extenzívne ( $\approx 20\%$ ). U pacientov liečených súbežne inými antiepileptikami, známymi induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky, sa metabolizoval až do 50 %. Šesť metabolitov, ktoré vznikajú hydroxyláciou, hydrolýzou a glukuronidáciou sa izolovalo, charakterizovalo a identifikovalo z ľudskej plazmy, moču a stolice. Každý metabolit predstavuje menej než 3 % celkovej rádioaktivity vylúčenej po podaní  $^{14}C$ -topiramátu. Dva metabolity, ktoré si najviac zachovali štruktúru topiramátu, sa testovali a zistilo sa, že majú malú alebo nemajú žiadnu antikonvulzívnu aktivitu.

#### Eliminácia

U ľudí predstavujú obličky hlavnú cestu eliminácie nezmeneného topiramátu a jeho metabolitov (najmenej 81 % dávky). Približne 66 % dávky  $^{14}C$ -topiramátu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom počas štyroch dní. Po dávke 50 mg a 100 mg topiramátu dvakrát denne bol priemerný renálny klírens približne 18 ml/min a 17 ml/min v tomto poradí. Existuje dôkaz o renálnej tubulárnej reabsorpcii topiramátu. Je podporovaný štúdiami u potkanov, ktorým sa topiramát podával spolu s probenecidom a zaznamenalo sa signifikantné zvýšenie renálneho klírnsu topiramátu. Plazmatický klírens je u ľudí po perorálnom podaní približne 20 - 30 ml/min.

#### Linearita/nelinearita

Topiramát vykazuje nízku interindividuálnu variabilitu koncentrácií v plazme, a preto má predvídateľnú farmakokinetiku. Farmakokinetika topiramátu je lineárna, s plazmatickým klírensom, ktorý zostáva konštantný a AUC, ktorá sa zvyšuje proporcionálne vzhľadom na dávku v rozsahu 100 až 400 mg v jednotlivých perorálnych dávkach u zdravých jedincov. Pacientom s normálnou funkciou obličiek môže trvať 4 - 8 dní, kým dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie. Priemerná hodnota maximálnej koncentrácie  $C_{max}$  po opakovaných perorálnych dávkach 100 mg podávaných dvakrát denne zdravým jedincom bola 6,76 µg/ml. Po podaní opakovaných dávok 50 mg a 100 mg topiramátu dvakrát denne bol priemerný plazmatický eliminačný polčas približne 21 hodín.

#### Používanie s inými antiepileptikami

Súbežné podávanie opakovaných dávok topiramátu 100 až 400 mg dvakrát denne spolu s fenytoínom alebo karbamazepínom poukazuje na proporcionálne zvýšenie plazmatických koncentrácií topiramátu.

#### Porucha funkcie obličiek

Plazmatický a renálny klírens topiramátu sa znižujú u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa po podaní dávky očakávajú vyššie rovnovážne koncentrácie topiramátu v plazme v porovnaní s pacientmi s normálnou

funkciou obličiek. Pacienti s poruchou funkcie obličiek budú navyše potrebovať dlhší čas na dosiahnutie ustáleného stavu pri každej dávke. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča polovica zvyčajnej úvodnej a udržiavacej dávky.

Topiramát sa účinne odstraňuje z plazmy pomocou hemodialýzy. Dlhšie trvajúca hemodialýza môže spôsobiť, že koncentrácie topiramátu klesnú pod hladiny potrebné na udržanie protizáchvatového účinku. Na zabránenie rýchleho poklesu plazmatickej koncentrácie topiramátu počas hemodialýzy, môže byť potrebná prídavná dávka topiramátu. Pri úprave dávky sa má zobrať do úvahy 1) trvanie dialyzačnej liečby, 2) klírens použitého dialyzačného zariadenia a 3) efektívnosť renálneho klírnsu topiramátu u pacienta na dialýze.

#### Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens topiramátu sa znižuje priemerne o 26 % u pacientov so stredne závažným a závažným hepatálnym poškodením. Z toho dôvodu sa má topiramát podávať opatrne pacientom s hepatálnym poškodením.

#### Starší pacienti

Plazmatický klírens topiramátu sa nemení u jedincov vo vyššom veku, ktorí nemajú obličkové ochorenie.

#### Pediatrická populácia (farmakokinetika, do 12 rokov)

Farmakokinetika topiramátu u detí, podobne ako u dospelých liečených prídavnou terapiou topiramátom, je lineárna, s klírensom nezávislým od dávky a rovnovážnymi plazmatickými koncentraciami zvyšujúcimi sa proporcionálne vzhľadom na dávku. Deti však majú vyšší klírens a kratší eliminačný polčas. Preto plazmatické koncentrácie topiramátu po rovnakej dávke v mg/kg môžu byť nižšie u detí v porovnaní s dospelými. Tak, ako u dospelých, antiepileptiká indukujúce hepatálne enzýmy znižujú rovnovážne plazmatické koncentrácie.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V neklinických štúdiách fertility sa, napriek maternálnej a paternálnej toxicite už pri nízkej dávke 8 mg/kg/deň, nezaznamenali žiadne účinky na fertilitu samičiek alebo samčekov potkanov po dávkach až do 100 mg/kg/deň.

V predklinických štúdiách bol topiramát u skúmaných druhov (myši, potkany a králiky) teratogénny. U myši bolo zaznamenané zníženie hmotnosti plodu a osifikácie skeletu po dávkach 500 mg/kg/deň, súbežne s toxicitou pre matku. Celkový počet malformácií plodu u myši sa zvýšil vo všetkých liečených skupinách (20, 100 a 500 mg/kg/deň).

U potkanov sa od dávky závislá toxicita pre matku a embryo/plod (znížená hmotnosť plodu a/alebo osifikácia skeletu) zaznamenala pri dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň a teratogénne účinky (defekty končatín a prstov) pri dávkach 400 mg/kg/deň a vyšších. U králikov sa od dávky závislá toxicita pre matku zaznamenala pri dávkach vyšších ako 10 mg/kg/deň s toxicitou pre embryo/plod (zvýšená letalita) pri dávkach 35 mg/kg/deň a teratogénne účinky (malformácie rebier a chrbtice) pri dávkach 120 mg/kg/deň.

Teratogénne účinky, ktoré boli pozorované u potkanov a králikov, boli podobné ako pri inhibítoroch karboanhydrázy, ktoré sa nedávajú do súvislosti s malformáciami u ľudí. Účinky na rast boli naznačené tiež nižšou pôrodnou hmotnosťou a hmotnosťou počas laktácie u mláďat samíc potkanov, ktorým sa podávali počas gestačného obdobia a obdobia laktácie dávky 20 alebo 100 mg/kg/deň. U potkanov topiramát prechádza placentárnou bariérou.

U juvenilných potkanov mala denná dávka topiramátu do 300 mg/kg/deň počas vývojového obdobia zodpovedajúceho detstvu a adolescencii za následok toxicitu ako u dospelých zvierat (pokles v požívaní potravy s poklesom hmotnostného prírastku, centrilobulárna hepatocelulárna hypertrofia). Nezaznamenal sa žiadny vplyv na rast dlhej kosti (tibia) alebo na minerálnu densitu kosti (femur),

obdobie pred odstavením a reprodukčný vývoj, neurologický vývoj (vrátane posúdenia pamäte a učenia), párenie a fertilitu alebo hysterotomické parametre.

Pri skúškach na mutagenitu *in vitro* a *in vivo* topiramát nevykazoval genotoxické účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob, predželatinovaný  
celulóza, mikrokryštalická  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
stearát horečnatý

#### Filmotvorný obal:

poťahová sústava OPADRY biela, žltá, ružová<sup>1</sup>, vosk, karnaubský

#### <sup>1</sup>OPADRY obsahuje:

hypromelózu  
makrogol  
polysorbát 80  
a farbivá oxid titaničitý (E171) (všetky sily) a žltý oxid železitý (E172) (50 a 100 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Blistre: Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu tabliet pred vlhkosťou.

Fľaše: Uchovávajúte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu tabliet pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadná plastová fľaša s bezpečnostným uzáverom obsahujúca 20, 28, 30, 50, 56, 60 alebo 100 tabliet; zložené balenie s obsahom 200 (2 x 100) tabliet. Každá fľaša obsahuje vysušovadlo, ktoré sa nemá prehltnúť.

Blister s aluminium/aluminium fóliou v stripoch. Veľkosti balenia 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 alebo 100 tabliet; zložené balenie s obsahom 200 (2 x 100) tabliet. Jednotlivé (alu/alu) blistre sú zabalené v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Johnson & Johnson, s. r. o.  
Karadžičova 12, 821 08 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Topamax 25 mg, filmom obalené tablety: 21/0108/98-S  
Topamax 50 mg filmom obalené tablety: 21/0120/11-S  
Topamax 100 mg filmom obalené tablety: 21/0121/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 5. marca 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. augusta 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024