

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Topilex 50 mg
Topilex 100 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Topilex 50 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg topiramátu.

Topilex 100 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg topiramátu.

Pomocné látky so známym účinkom:

50 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,4 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

100 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,05 mg žlti oranžovej (E 110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Topilex 50 mg: sú dostupné ako žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety.

Topilex 100 mg: sú dostupné ako oranžové, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia pre dospelých, dospievajúcich a deti nad 6 rokov s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnych generalizovaných záchvatov a primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi.

Prídavná liečba pre deti vo veku od 2 rokov, dospievajúcich a dospelých s parciálnymi záchvatmi s alebo bez sekundárnej generalizácie alebo primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi a na liečbu záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom.

Topiramát je indikovaný dospelým na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy po starostlivom zhodnotení alternatívnych možností liečby. Topiramát nie je určený pre 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 má riadiť klinickou odpoveďou.

Aby sa optimalizovala liečba liekom Topilex, nie je potrebné monitorovať plazmatické koncentrácie topiramátu. V ojedinelých prípadoch prídanie topiramátu k fenytoínu, môže vyžadovať úpravu dávky fenytoínu, aby sa dosiahol optimálny klinický výsledok. Prídanie alebo vynechanie fenytoínu a karbamazepínu z prídavnej liečby liekom Topilex môže vyžadovať úpravu dávky Topilexu.

U pacientov s alebo bez anamnézy záchvatov alebo epilepsie majú byť antiepileptické lieky vrátane topiramátu postupne vysadené, aby sa minimalizovala možnosť záchvatov alebo zvýšenie frekvencie záchvatov. Počas klinických skúšok boli denné dávky znížené v týždenných intervaloch o 50-100 mg u dospelých trpiacich epilepsiou a o 25-50 mg u dospelých, ktorí užívali topiramát na profylaxiu migrény v dávkach do 100 mg/deň. Počas pediatrických klinických skúšok bol topiramát postupne vysadzovaný počas 2-8 týždňov.

Monoterapia epilepsie:

Všeobecne

Pri vysadení súčasnej liečby inými antiepileptikami, za účelom dosiahnutia monoterapie topiramátom, treba vziať do úvahy aký účinok to môže mať na kontrolu záchvatov. Pokiaľ bezpečnosť pacienta nevyžaduje náhle vysadenie súčasne podávaných antiepileptík, odporúča sa súčasne podávané antiepileptiká vysadzovať postupne, znižovaním dávky približne o jednu tretinu dávky každé 2 týždne.

Keď sa vysadia lieky indukujúce enzýmy, hladiny topiramátu stúpnu. Môže byť potrebné zníženie dávky Topilexu (topiramátu), ak na to poukazuje klinická odpoveď.

Dospelí

Dávka a titrácia dávky sa má riadiť klinickou odpoveďou. Úprava dávky sa má začať na 25 mg na noc počas jedného týždňa. Dávkovanie sa má potom zvyšovať v prírastkoch 25 alebo 50 mg/deň v 1- alebo 2- týždňových intervaloch, podávaných v dvoch rozdelených dávkach. Ak pacient nedokáže tolerovať tento titračný režim, je možné použiť menšie prírastky dávky alebo dlhšie intervaly medzi jednotlivými zvýšeniami dávok.

Odporúčaná úvodná cieľová dávka pri monoterapii topiramátom u dospelých je 100 mg/deň až 200 mg/deň v 2 rozdelených dávkach. Maximálna odporúčaná denná dávka je 500 mg/deň v 2 rozdelených dávkach. Niektorí pacienti s refraktérnou formou epilepsie tolerovali monoterapiu topiramátom pri dávkach 1000 mg/deň. Tieto odporúčania na dávkovanie sa vzťahujú na všetkých dospelých vrátane starších osôb, ak nie je prítomné základné ochorenie obličiek.

Pediatrická populácia (deti vo veku od 6 rokov)

Dávka a rýchlosť titrácie sa má u detí riadiť klinickým výsledkom. Liečba u detí nad 6 rokov sa má začať na 0,5 až 1 mg/kg na noc počas prvého týždňa. Dávkovanie sa má potom zvýšiť v 1 – alebo 2- týždňových intervaloch o 0,5 až 1 mg/kg/deň, dávka sa má podávať v dvoch rozdelených dávkach. Ak dieťa nedokáže tolerovať tento dávkový režim, môže sa použiť menšie zvýšenie dávky alebo dlhšie intervaly medzi zvyšovaním dávok.

Odporúčaná úvodná cieľová dávka pri monoterapii topiramátom u detí nad 6 rokov je 100 mg/deň v závislosti od klinickej odpovede (to je okolo 2,0 mg/kg/deň u detí od 6 - 16 rokov).

Prídavná liečba epilepsie (parciálne záchvaty s alebo bez sekundárnej generalizácie, primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty, alebo záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndrómom).

Dospelí

Liečba sa má začať na 25-50 mg na noc počas jedného týždňa. Užívanie nižších úvodných dávok bolo zaznamenané, ale nebolo systematicky študované. Následne sa má dávka zvýšiť o 25-50 mg/deň v jedno- alebo dvojtýždňových intervaloch a užívať v dvoch rozdelených dávkach. U niektorých pacientov sa účinnosť môže dosiahnuť s dávkovaním jedenkrát denne.

V klinických štúdiách bola dávka 200 mg, ako prídavná liečba, najnižšou účinnou dávkou. Zvyčajná denná dávka je 200 - 400 mg v dvoch rozdelených dávkach.

Tieto odporúčania na dávkovanie sa vzťahujú na všetkých dospelých vrátane starších osôb bez ochorenia obličiek. (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia (deti vo veku od 2 rokov)

Odporúčaná celková denná dávka Topilexu (topiramátu), ako prídavná liečba, je približne 5 až 9 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach. Titrácia dávky sa má začať na 25 mg (alebo nižšej, v rozsahu od 1 do 3 mg/kg/deň) na noc počas prvého týždňa. Dávkovanie sa má potom zvýšiť v jedno- alebo dvojtýždňových intervaloch o 1 – 3 mg/kg/deň (podávané v dvoch rozdelených dávkach), aby sa dosiahla optimálna klinická odpoveď.

Denné dávky do 30 mg/kg/deň boli skúmané a všeobecne boli dobre tolerované.

Migréna:

Dospelí

Odporúčaná celková denná dávka topiramátu na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy je 100 mg/deň, podaná v dvoch rozdelených dávkach. Úprava dávky sa má začať na 25 mg na noc počas jedného týždňa. Dávkovanie sa má potom zvyšovať v 1- týždňových intervaloch prídavkom 25 mg/deň. Ak pacient nedokáže tolerovať tento dávkovací režim, je možné použiť dlhšie intervaly medzi upravovaním dávky.

Niektorí pacienti môžu zaznamenať zlepšenie pri celkovej dennej dávke 50 mg/deň. Pacienti užívali celkovú dennú dávku do 200 mg/deň. Táto dávka môže byť prospešná u niektorých pacientov, napriek tomu sa odporúča opatnosť kvôli zvýšenému výskytu vedľajších účinkov.

Pediatrická populácia

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

Všeobecné odporúčania na dávkovania lieku Topilex u špecifických pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek ($CLCR \leq 70$ mL/min) sa má topiramát podávať s opatnosťou, keďže plazmový a obličkový klírens topiramátu je znížený. Pacientom so známou poruchou obličiek môže dosiahnutie rovnovážneho stavu pri každej dávke trvať dlhšie. Odporúča sa polovica zvyčajnej úvodnej udržiavacej dávky (pozri časť 5.2).

Vzhľadom k tomu, že sa topiramát odstraňuje z plazmy hemodialýzou, má sa u pacientov s terminálnym štádiom zlyhania obličiek v dňoch hemodialýzy podať dodatočná dávka Topilexu, zodpovedajúca približne polovici dennej dávky. Dodatočná dávka topiramátu sa má podať v rozdelených dávkach na začiatku a po ukončení hemodialyzačnej procedúry. Dodatočná dávka sa môže líšiť v závislosti od charakteristiky použitého dialyzačného zariadenia (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene sa má topiramát podávať s opatnosťou, pretože klírens topiramátu je znížený.

Starší pacienti

Úprava dávok nie je potrebná u staršej populácie za predpokladu, že renálne funkcie nie sú poškodené.

Spôsob podávania

Topilex je dostupný vo forme filmom obalených tabliet. Odporúča sa, aby sa filmom obalené tablety nelámali.

Topilex sa môže užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

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

Profylaxia migrény počas gravidity a u fertílných žien, ak sa nepoužívajú účinné metódy antikoncepcie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V prípadoch, kedy je z medicínskeho hľadiska potrebné rýchle ukončenie liečby topiramátom, sa odporúča vhodné sledovanie pacienta (pozri časť 4.2 pre ďalšie podrobnosti).

Rovnako ako u iných antiepileptík, u niektorých pacientov liečených topiramátom môže dôjsť k zvýšenému výskytu záchvatov, alebo nástupu nových typov záchvatov. Tieto javy môžu byť dôsledkom predávkovania, zníženia plazmových koncentrácií súčasne užívaných antiepileptík, priebehu choroby, alebo paradoxného účinku.

Počas užívania topiramátu je veľmi dôležitá primeraná hydratácia. Hydratácia môže znížiť riziko nefrolitiázy (pozri nižšie). Správna hydratácia pred a počas aktivít, ako sú cvičenie alebo pobyt v horúcom prostredí, môže znížiť riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s reguláciou tepla v organizme (pozri časť 4.8).

Oligohydróza

V súvislosti s užívaním topiramátu bola hlásená oligohydróza (znížené potenie). Znížené potenie a hypertermia (zvýšenie telesnej teploty) sa môže objaviť najmä u malých detí vystavených vysokej okolitej teplote.

Zmeny nálady/depresia

Počas liečby topiramátom bol pozorovaný zvýšený výskyt zmien nálady a depresie.

Samovražda/samovražedné sklony

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u topiramátu.

V dvojito zaslepených klinických štúdiách sa samovražedné prípady (SREs) (samovražedné myšlienky, samovražedné pokusy a samovražda) vyskytli v miere 0,5% u pacientov liečených topiramátom (46 z 8652 liečených pacientov) a výskyt bol takmer trikrát vyšší než u pacientov liečených placebo (0,2%; 8 zo 4045 liečených pacientov).

U pacientov je preto potrebné sledovať príznaky samovražedných myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných myšlienok 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

Topilexu sa má prerušiť.

Nefrolitiáza

U niektorých pacientov, najmä u pacientov s predispozíciou na nefrolitiázu, môže byť zvýšené riziko tvorby obličkových kameňov a s tým súvisiacich príznakov a symptómov, akými sú renálna kolika, bolesť obličiek alebo bolesť v boku.

Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú predchádzajúcu tvorbu kameňov, výskyt nefrolitiázy v rodine a hyperkalcériu (pozri nižšie – Metabolická acidóza a následky). Žiaden z týchto rizikových faktorov nemôže spoľahlivo predpovedať tvorbu kameňov počas liečby topiramátom. Navyše, pacienti užívajúci iné lieky súvisiace s nefrolitiázou, môžu byť vystavení zvýšenému riziku.

Znížená renálna funkcia

U pacientov s poškodenou funkciou obličiek ($CL_{CR} \leq 70$ mL/min) sa má topiramát podávať opatrne, pretože plazmatický a renálny klírens topiramátu je znížený. Pre špecifické odporúčania v dávkovaní pacientom so zníženou renálnou funkciou, pozri čas 4.2 *Porucha funkcie obličiek*.

Znížená funkcia pečene

U pacientov s poškodením pečene sa má topiramát používať s opatnosťou, pretože klírens topiramátu môže byť znížený.

Akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

U pacientov užívajúcich topiramát sa zaznamenal syndróm akútnej myopie spojenej 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 začatia liečby topiramátom. V porovnaní s primárnym glaukómom s úzkym uhlom, ktorý je zriedkavý vo veku do 40 rokov, sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom sa v súvislosti s liečbou topiramátom zaznamenal u detských aj dospelých pacientov. Liečba zahŕňa vysadenie topiramátu a to tak rýchlo, ako sa len dá, podľa uváženia ošetrojúceho lekára a vhodné opatrenia na zníženie vnútroočného tlaku. Tieto opatrenia zvyčajne 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 anamnézou očného ochorenia majú byť liečení s 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

S liečbou topiramátom sa spája hyperchloremická, metabolická acidóza bez aniónovej medzery (t.j. zníženie bikarbonátu v sére pod rozsah normálnych hodnôt bez prítomnosti respiračnej alkalózy). Tento pokles bikarbonátu v sére je dôsledkom inhibičného účinku topiramátu na karboanhydrázu obličiek. Vo všeobecnosti sa pokles bikarbonátu objavuje na začiatku liečby, ale môže sa objaviť aj kedykoľvek počas liečby. Tieto poklesy hladiny bikarbonátu sú zvyčajne mierne až stredne závažné (priemerný pokles o 4 mmol/l pri dávkach 100 mg/deň alebo vyšších u dospelých a približne 6 mg/kg/deň u pediatrických pacientov). Zriedkavo pacienti zažili pokles hladín pod 10 mmol/l. Stav, alebo liečby, ktoré sú predisponujúcimi faktormi pre acidózu (ako napríklad ochorenie obličiek, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgické výkony, ketogénna diéta alebo niektoré liečivá) môžu mať aditívny účinok na zníženie bikarbonátu topiramátom.

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

Chronická metabolická acidóza u pediatrických pacientov môže spomaľovať rýchlosť ich rastu. Účinok topiramátu na kostné zmeny nebol u dospelých systematicky skúmaný. Uskutočnila sa jednoročná otvorená štúdia u pediatrických pacientov vo veku 6 až 15 rokov (pozri časť 5.1).

V závislosti na základnom ochorení sa pri liečbe topiramátom odporúčajú vhodné vyšetrenia vrátane stanovenia hladiny bikarbonátu v sére. Ak sú prítomné príznaky a symptómy (napr. Kussmaulovo hlboké dýchanie, dyspnoe, anorexia, nauzea, vracanie, neprimeraná únava, tachykardia alebo arytmia), naznačujúce metabolickú acidózu, odporúča sa sledovanie bikarbonátu v sére. Ak sa vyvinie a perzistuje metabolická acidóza, je potrebné prehodnotiť zníženie dávky alebo topiramát vysadiť (s postupným znižovaním dávky).

Topiramát má byť užívaný s opatrnosťou u pacientov s ochorením alebo liečbou, ktorá predstavuje rizikový faktor pre vznik metabolickej acidózy.

Porucha kognitívnej funkcie

Kognitívna porucha v epilepsii je multifaktoriálna a môže byť dôsledkom pôvodnej etiológie, teda v dôsledku samotnej epilepsie alebo anti-epileptickej liečby. V literatúre sú uvedené hlásenia o poruche kognitívnych funkcií u dospelých, ktorí dostávali liečbu topiramátom a ktorá si vyžadovala zníženie dávkovania alebo prerušenie liečby. Avšak štúdie týkajúce sa vplyvu na kognitívne funkcie detí liečených topiramátom sú nedostatočné a jeho účinok sa musí v tomto smere ešte objasniť.

Ženy v plodnom veku

Keď sa topiramát podáva tehotnej žene, môže spôsobiť poškodenie plodu a obmedziť rast plodu (malá veľkosť na gestačný vek a nízka pôrodná hmotnosť). 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 antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík v kombinovanej terapii.

Pred začatím liečby topiramátom u ženy v plodnom veku, sa má urobiť tehotenský test a má sa odporučiť vysoko účinná antikoncepcná metóda (pozri časť 4.5). Pacientka má byť v plnej miere informovaná o rizikách súvisiacich s užívaním topiramátu počas gravidity (pozri časti 4.3 a 4.6).

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 dôjsť k úbytku hmotnosti počas liečby topiramátom. Odporúča sa, aby sa u pacientov liečených topiramátom sledovala strata hmotnosti. Ak pacient chudne počas liečby topiramátom, treba zvážiť potravinové doplnky alebo zvýšenie príjmu potravy.

Intolerancia laktózy

Topilex 50 mg obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Žlt' oranžová (E110)

Topilex 100 mg filmom obalené tablety obsahujú žlt' oranžovú (E110). Žlt' oranžová (E110) môže spôsobiť alergické reakcie.

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 Topilexu na iné antiepileptiká

Pridanie Topilexu k iným antiepileptikám (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, primidón) nemá žiadny vplyv na ich rovnovážny stav plazmových koncentrácií, s výnimkou ojedinelých prípadov, kedy pridanie Topilexu k fenytoínu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií fenytoínu. Toto zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou špecifickej polymorfnej enzýmovej izoformy (CYP2C19). Pacientom, ktorí užívajú fenytoín a vykazujú klinické prejavy alebo symptómy toxicity, sa majú monitorovať hladiny fenytoínu.

Farmakokinetická štúdia liekových interakcií u pacientov s epilepsiou, ktorí užívali topiramát a lamotrigín, nepreukázala žiadne ovplyvnenie rovnovážnej plazmatickej koncentrácie lamotrigínu pri dávkach topiramátu od 100 do 400 mg/deň. Taktiež počas liečby lamotrigínom alebo po jeho vynechaní (priemerná dávka 327 mg/deň), nebola zaznamenaná žiadna zmena rovnovážnej plazmatickej koncentrácie topiramátu.

Topiramát inhibuje enzým CYP2C19 a môže interferovať s inými látkami, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom (napr. diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Účinky iných antiepileptík na Topilex

Fenytoín a karbamazepín znižujú plazmatickú koncentráciu topiramátu. Pridanie alebo vysadenie fenytoínu alebo karbamazepínu počas liečby Topilexom môže vyžadovať úpravu dávkovania. To sa má uskutočniť titráciou na základe klinického účinku. Pridanie alebo vynechanie kyseliny valproovej nespôsobuje klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií Topilexu, a preto sa nevyžaduje úprava dávky lieku Topilex. Výsledky týchto interakcií sú zhrnuté nižšie:

Antiepileptiká (AEP) súčasne podávané	Plazmatické koncentrácie AEP	Plazmatická koncentrácia TOPILEXU
fenytoín	↔**	↓
karbamazepín	↔	↓
kyselina valproová	↔	↔
lamotrigín	↔	↔
fenobarbital	↔	NS
primidón	↔	NS

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

** = zvýšená plazmatická koncentrácia u niektorých pacientov

↓ = znížená plazmatická koncentrácia

NS = štúdie neboli vykonané

Iné liekové interakcie

Digoxín

V štúdiu po podaní jednej dávky digoxínu sa plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie digoxínu (AUC) znížila o 12% v dôsledku súčasného podávania Topilexu. Klinická relevantnosť tohto pozorovania nie je stanovená. Ak je Topilex pridávaný alebo vysadený u pacientov liečených digoxínom, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť rutinnému monitorovaniu hladiny digoxínu v sére.

Lieky tlmiace CNS

Súčasné podávanie Topilexu a alkoholu alebo iných liekov tlmiacich CNS sa nehodnotilo v klinických štúdiách. Odporúča sa, aby sa Topilex neužíval súčasne s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS.

Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)

Riziko poklesu plazmatickej koncentrácie, ktoré vedie k strate účinnosti, môže byť pozorované pri súčasnom podávaní topiramátu a ľubovníka bodkovaného. Neboli vykonané žiadne klinické štúdie hodnotiace túto potencionálnu interakciu.

Perorálna antikoncepcia

V štúdií farmakokinetických interakcií na zdravých dobrovoľníkoch, ktorí súčasne užívali kombinovanú perorálnu antikoncepciu obsahujúcu 1 mg noretisterónu (NET) a 35µg etinylestradiolu (EE), podávanie Topilexu pri absencii ďalšej medicíny v dávkach od 50 do 200 mg/deň nebolo spojené so štatisticky významnými zmenami priemernej expozície (AUC) ktorejkoľvek zložky perorálnej antikoncepcie.

Avšak v ďalšej štúdií expozícia EE bola štatisticky významne znížená pri dávkach 200, 400 a 800 mg/deň topiramátu (o 18%, 21% a 30%), pri doplnkovej liečbe u epileptických pacientok užívajúcich kyselinu valproovú. V oboch týchto štúdiách Topilex (50 – 200 mg/deň u zdravých dobrovoľníkov a 200 - 800 mg/deň u epileptických pacientov) signifikantne neovplyvnil expozíciu NET. Hoci pri dávkach 200 - 800 mg/deň (u epileptických pacientov) bolo pozorované od dávky závislé zníženie expozície EE, pri dávkach 50 - 200 mg/deň (u zdravých dobrovoľníkov) neboli pozorované signifikantné, od dávky závislé zmeny expozície EE. Klinický význam pozorovaných zmien nie je známy.

U pacientok užívajúcich kombinovanú perorálnu antikoncepciu spolu s Topilexom, je potrebné zobrať do úvahy možnosť zníženia účinnosti antikoncepcie a možnosť zvýšenia medzimenštruačného krvácania. Pacientky užívajúce antikoncepciu s obsahom estrogénu musia byť oboznámené s tým, aby hlásili svojmu ošetrovateľskému lekárovi akúkoľvek zmenu menštruačného krvácania. Antikoncepčná účinnosť môže byť znížená aj pri absencii intermenštruačného krvácania.

Lítium

U zdravých dobrovoľníkov sa počas súčasného podávania topiramátu 200 mg/deň pozorovala redukcia (18% AUC) systémovej expozície lítia. U pacientov s bipolárnou poruchou sa farmakokinetika lítia počas liečby topiramátom pri dávkach 200 mg/deň nezmenila, ale pozorovalo sa zvýšenie systémovej expozície (26% AUC) pri podávaní topiramátu v dávkach do 600 mg/deň. Pri súčasnom podávaní s topiramátom sa má hladina lítia sledovať.

Risperidón

Štúdie liekových interakcií pri jednorazovom podaní zdravým dobrovoľníkom a opakovanom podaní pacientom s bipolárnou poruchou, priniesli podobné výsledky. Keď sa podával súčasne s topiramátom vo zvyšujúcich sa dávkach 100, 250 a 400 mg/deň, zaznamenala sa redukcia systémovej expozície (16% a 33% pre ustálený stav AUC pri dávkach 250 a 400 mg/deň v tomto poradí) risperidónu (podávaného v dávkach od 1 do 6 mg/deň). Avšak, rozdiely AUC celkovej účinnej látky medzi liečbou len s risperidónom a kombinovanou liečbou s topiramátom, neboli štatisticky významné. Pozorovali sa minimálne zmeny vo farmakokinetike celkovej účinnej látky (risperidón a 9–hydroxyrisperidón) a nezaznamenali sa žiadne zmeny 9–hydroxyrisperidónu. Nezaznamenali sa žiadne signifikantné zmeny pri systémovej expozícii celkovej účinnej látky risperidónu alebo topiramátu. Keď bol topiramát pridaný k existujúcej liečbe risperidónom (1- 6 mg/deň), nežiadúce účinky boli hlásené častejšie než pred pridaním topiramátu (250 - 400 mg/deň) (90% a 54%). Po pridaní topiramátu k liečbe risperidónom, najčastejšie hlásené nežiadúce účinky boli: ospalosť (27% a 12%), parestézia (22% a 0%) a nevoľnosť (18% a 9%).

Hydrochlorotiazid (HCTZ)

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku rovnovážnych hladín „steady-state“ hydrochlórtiazidu (25 mg q24h) a topiramátu (96 mg q12h) po samostatnom podaní liečiv a po ich súčasnom podaní. Výsledky tejto štúdie ukázali, že C_{max}

topiramátu sa zvýšila o 27% a AUC sa zvýšila o 29%, keď sa hydrochlórtiazid pridal k topiramátu. Klinický význam tejto zmeny nie je známy. Pridanie hydrochlorotiazidu pri liečbe topiramátom môže vyžadovať úpravu dávkovania topiramátu.

Súčasné podávanie topiramátu významne neovplyvnilo farmakokinetiku rovnovážnej hladiny hydrochlorotiazidu. Klinické laboratórne výsledky ukázali pokles hladiny draslíka v sére po podaní topiramátu alebo hydrochlorotiazidu, pričom pokles bol výraznejší, keď sa hydrochlorotiazid a topiramát podávali spolu.

Metformín

Štúdia zameraná na liekové interakcie uskutočnená na zdravých dobrovoľníkoch, skúmala farmakokinetiku rovnovážneho stavu metformínu a topiramátu v plazme, pričom metformín sa podával samostatne a taktiež súčasne s topiramátom. Výsledky tejto štúdie ukazujú, že priemerná C_{max} metformínu stúpla o 18% a priemerná AUC_{0-12h} stúpla o 25%, zatiaľ čo priemerný CL/F poklesol o 20%, keď sa metformín podával súčasne s topiramátom. Topiramát neovplyvnil t_{max} metformínu. Klinický význam účinku topiramátu na farmakokinetiku metformínu nie je známy. Plazmatický klírens perorálneho topiramátu sa zdá byť znížený, ak sa podáva s metformínom. Rozsah zmeny klírensu nie je známy. Klinický význam účinku metformínu na farmakokinetiku topiramátu je nejasný. Ak sa Topilex pridáva alebo vysadzuje pacientom na metformínovej liečbe, treba venovať dôkladnú pozornosť rutinnému sledovaniu, aby bola zabezpečená adekvátna kontrola ich diabetického stavu.

Pioglitazón

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku rovnovážnych hladín „steady-state“ topiramátu a pioglitazónu po samostatnom podaní liečiv a po ich súčasnom 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, ako aj 60% pokles $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktívneho ketometabolitu. Klinický význam týchto nálezov nie je známy. Keď sa Topilex pridáva k liečbe pioglitazónom alebo ak sa pioglitazón pridáva k liečbe Topilexom, je potrebné venovať veľkú pozornosť rutinnému monitorovaniu pacientov za účelom adekvátnej kontroly stavu ich diabetu.

Glyburid

Štúdia zameraná na liekové interakcie u pacientov s diabetes mellitus typu 2 hodnotila farmakokinetiku rovnovážnych hladín glyburidu (5 mg/deň) po jeho samostatnom podaní a po jeho podaní súčasne s topiramátom (150 mg/deň). Počas podávania topiramátu bola zaznamenaná 25% redukcia AUC_{24} glyburidu. Systematická expozícia aktívnych metabolitov, 4-*trans*-hydroxy-glyburid (M1) a 3-*cis*-hydroxyglyburid (M2) bola taktiež zredukovaná o 13% a 15%. Pri súčasnom podávaní glyburidu nebol ustálený stav farmakokinetiky topiramátu ovplyvnený.

Keď sa Topiramát pridáva k liečbe glyburidom alebo sa glyburid pridáva k liečbe topiramátom, treba u pacientov venovať zvýšenú pozornosť rutinnému monitorovaniu, aby sa zabezpečila adekvátna kontrola ich diabetického stavu.

Iné formy interakcie

Látky s predispozíciou k nefrolitiáze

Topilex užívaný spolu s inými látkami s predispozíciou k nefrolitiáze, môže zvýšiť riziko nefrolitiázy. Pokiaľ užívate Topilex, takýmto látkam sa treba vyhýbať, pretože môžu vytvárať fyziologické prostredie, ktoré zvyšuje riziko tvorby obličkových kameňov.

Kyselina valproová

Súčasné podávanie topiramátu a kyseliny valproovej sa spájalo s hyperamonémiou s alebo bez encefalopatie u pacientov, ktorí tolerovali každý liek samostatne. Vo väčšine prípadov symptómy ustúpili s prerušením podávania každého lieku. Tento nežiadúci účinok nie je spôsobený farmakokinetickou interakciou. Nebola zistená asociácia hyperamonémie s monoterapiou topiramátom alebo súčasnou liečbou inými antiepileptikami. Hypotermia, definovaná ako neželaný pokles telesnej teploty na $<35^{\circ}C$, bola hlásená v súvislosti so súbežným užívaním topiramátu a kyseliny valproovej, v kombinácii s hyperamonémiou alebo aj bez nej. Tento nežiadúci 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.

Doplňkové štúdie o farmakokinetike liekových interakcií

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

Súhrn výsledkov z ďalších farmakokinetických klinických štúdií liekových interakcií

Liečivo	Koncentrácia liečiva ^a	Koncentrácia topiramátu ^a
Amitriptylín	↔ 20% zvýšenie C_{max} a AUC nortriptylínu - metabolitu	Koncentrácia ^a NS
Dihydroergotamín (perorálny a subkutánný)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% zvýšenie AUC redukovaných metabolitov	NS
Propranolol	↔ 17% zvýšenie C_{max} 4-OH propranololu (TPM 50 mg/12 h)	9% a 16% zvýšenie C_{max} , 9% a 17% zvýšenie AUC (40 a 80 mg propranolol/12 h)
Sumatriptán (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) ^b	↔ ↔

^a % hodnoty sú zmenami priemerných hodnôt C_{max} a AUC v porovnaní s monoterapiu

↔ = žiadny účinok na C_{max} a AUC ($\leq 15\%$ zmena) materskej zlúčeniny

NS = štúdie neboli vykonané

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

^b 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

Riziko súvisiace s epilepsiou a s antiepileptikami všeobecne

Ženám v plodnom veku je potrebné poskytnúť radu špecialistu. Ak žena plánuje otehotnieť, je potrebné posúdiť potrebu liečby antiepileptikami. U žien liečených na epilepsiu sa treba vyhnúť náhlemu

ukončeniu liečby antiepileptikami, pretože to môže viesť k nástupu záchvatov, ktoré môžu mať vážne dôsledky pre ženu a pre nenarodené dieťa.

Ak je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože liečba viacerými antiepileptikami môže súvisieť s vyšším rizikom vrodených malformácií ako v prípade monoterapie, v závislosti od pridružených antiepileptík.

Riziko súvisiace s topiramátom

Topiramát bol teratogénny u myši, potkanov a králikov. U potkanov topiramát prechádza placentárnou bariérou.

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

Klinické údaje z tehotenských registrov naznačujú, že deti vystavené monoterapii topiramátom majú:

- 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 antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík 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.
- Vyšší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti (<2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- Zvýšená prevalencia malej veľkosti na gestačný vek (SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Dlhodobé dôsledky nálezov SGA nebolo možné stanoviť.

Odporúča sa, aby ženy vo fertilnom veku používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.5) a zvažili iné liečebné možnosti.

Indikácia epilepsie

U žien v plodnom veku sa odporúča zvažiť alternatívne možnosti liečby. Ak sa topiramát používa u žien v plodnom veku, odporúča sa používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.5) a ženu v plnej miere informovať o známych rizikách nekontrolovanej epilepsie na graviditu a o potenciálnych rizikách lieku pre plod. Ak žena plánuje otehotnieť, odporúča sa návšteva u lekára pred počatím, aby sa opätovne posúdila liečba a zvažili sa ďalšie liečebné možnosti. V prípade podávania v prvom trimestri sa má vykonať podrobné prenatalné monitorovanie.

Indikácia profylaxie migrény

Topiramát je počas gravidity a taktiež u fertilných žien, ak sa nepoužíva vhodná metóda antikoncepcie, kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 4.5).

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie topiramátu do mlieka. Vylučovanie topiramátu do ľudského mlieka sa nesledovalo v kontrolovaných štúdiách. Obmedzené pozorovania u pacientok naznačujú extenzívne vylučovanie topiramátu do materského 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 matku (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

Topiramát má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Topiramát účinkuje na centrálny nervový systém a môže spôsobiť ospalosť, závrate alebo iné súvisiace príznaky. Taktiež môže spôsobiť poruchy zraku a/alebo rozmazané videnie. Tieto nežiaduce účinky 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 na základe databázy z klinických štúdií, ktorá pozostávala zo 4 111 pacientov (3 182 užívalo topiramát a 929 placebo), ktorí sa zúčastnili v 20 dvojito-zaslepených štúdiách a 2 847 pacientov, ktorí sa zúčastnili v 34 nezaslepených štúdiách, zameraných na topiramát ako prídavnú liečbu primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov, parciálnych záchvatov, záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom, monoterapiu novo - alebo nedávno diagnostikovanej epilepsie, alebo na profylaxiu migrény. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierne až stredne závažná. Nežiaduce účinky zistené v klinických štúdiách a počas praxe po uvedení lieku na trh (označené „*“) sú uvedené v tabuľke 1 podľa ich výskytu v klinických štúdiách. Určený výskyt je nasledovný:

Veľmi časté:	≥ 1/10
Časté:	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté:	≥ 1/1000 až < 1/100
Zriedkavé:	≥ 1/10000 až < 1/1000
Neznáme	nemôžno stanoviť z dostupných údajov

Najčastejšie nežiaduce účinky (tie s výskytom > 5% a s výskytom vyšším ako u placebo aspoň v 1 indikácii v dvojito-zaslepených kontrolovaných štúdiách s topiramátom) zahŕňajú: anorexia, znížená chuť do jedla, bradyfrénia, depresia, výrazné jazykové poruchy, nespavosť, poruchy koordinácie, poruchy pozornosti, závrat, dyzartria, poruchy chuti, hypestézia, letargia, zhoršenie pamäti, nystagmus, parestézia, ospalosť, triaška, dvojité videnie, rozmazané videnie, hnačka, nevoľnosť, únava, podráždenosť, pokles telesnej hmotnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky topiramátu

Systém orgánových tried	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída				
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia	Leukopénia, trombocytopenia, 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*, hyperamonemická 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, nedočkavosť, plač, dysfémia, euforická nálada, paranoja, neodbytnosť, záchvaty paniky, plačlivosť, poruchy čítania, iniciálna insomnia, ľahostajnosť, abnormálne zmýšľanie, strata libida, apatia, stredná insomnia, roztržitosť, skoré ranné prebúdzanie, panická reakcia, povznesená nálada	Mánia, panická porucha, pocit zúfalstva*, hypománia	
Poruchy nervového systému	Parestézia, ospalosť, závrat',	Poruchy pozornosti, poruchy pamäte, amnézia, kognitívne poruchy, mentálne poškodenie, zhoršené psychomotorické schopnosti, kŕče, poruchy koordinácie, chvenie, otupenosť,	Znížená úroveň vedomia, „grand mal“ kŕče, poruchy zorného poľa, komplexné parciálne záchvaty, porucha reči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, zmyslové poruchy, slintanie, hypersomnia,	Apraxia, poruchy cirkadiálneho spánkového rytmu, hyperestézia, hyposmia, anosmia, zásadné chvenie, akinéza, nereagovanie na podnety	

		<p>hypoestézia, nystagmus, dysgeusia, poruchy rovnováhy, dizartria, neúmyselný tras, útlm</p>	<p>afázia, opakujúca sa reč, hypokinéza, dyskinéza, posturálne závraty, zlá kvalita spánku, pocit pálenia, strata zmyslov, parosmia, syndróm mozočka, dyzestézia, hypogeusia, strnulosť, nemotornosť, aura, ageusia, dysgrafia, dysfázia, periférna neuropatia, presynkope, dystónia, mravenčenie</p>		
Poruchy oka		<p>Rozmazané videnie, diplopia, poruchy videnia</p>	<p>Zníženie zrakovej ostrosti, skotóm, myopia*, abnormálny pocit v oku*, suché oko, fotofóbia, blefarospazmus, zvýšené slzenie, fotopsia, mydriáza, presbyopia</p>	<p>Jednostranná slepota, prechodné oslepnutie, porucha akomodácie oka, glaukóm, porucha vizuálneho vnímania hĺbky, scintilujúci skotóm, edém viečok*, šeroslepota, amblyopia</p>	<p>Glaukóm s uzavretým uhlom*, makulopatia* , poruchy očnej hybnosti* konjunktivál ny edém*, uveitída</p>
Poruchy ucha a labyrintu		<p>Závraty, tinnitus, bolesť v uchu</p>	<p>Hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, ťažkosti v uchu, poškodený sluch</p>		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			<p>Bradykardia, sínusová bradykardia,</p>		

			palpitácie		
Poruchy ciev			Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, nával horúčavy	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dýchavičnosť, krvácanie z nosa, upchatý nos, výtok z nosa - kašeľ	Námahová dýchavičnosť, hypersekrecia z prínosových dutín, dysfónia		
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	Nevôľnosť, hnačka	Vracanie, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, bolesť brucha, sucho v ústach, žalúdočné ťažkosti, orálna parestézia, gastritída, brušné ťažkosti	Pankreatitída, plynatosť, refluxná choroba pažeráka, bolesť v dolnej časti brucha, orálna hypoestézia, krvácanie d'asien, distanzia brucha, epigastrické ťažkosti, citlivosť brucha, zvýšená sekrecia slín, bolesť úst, zápach dychu, glosodýnia		
Poruchy pečene a žlčových ciest				Hepatitída, zlyhanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, vyrážka, pruritus	Anhidróza, hypoestézia tváre, žihľavka, erytém, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, zmena sfarbenia kože, alergická dermatitída, opuch tváre	Stevens- 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*, muskuloskeletáln a strnulosť, bolesť v boku, svalová únava	Bolesť končatín*	
Poruchy obličiek a močových ciest		Nefrolitiáza, pollakiuria, dyzúria	Močové kamene, inkontinencia moču,	Uretrálne kamene,	

			hematúria, nalievavosť močenia, renálna kolika, bolesť v oblasti obličiek	renálna tubulárna acidóza*	
Poruchy reprodukčného systému a prsíkov			Erektálna 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, kalcinóza	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Úbytok hmotnosti	Nárast hmotnosti*	Prítomnosť kryštálov v moči, abnormálny test chôdze po čiare, pokles množstva bielych krviniek, zvýšenie pečeňových enzýmov	Zníženie hladiny bikarbonátu v krvi	
Sociálne podmienky			Neschopnosť učiť sa		

* Nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh. Výskyt nežiaducich účinkov bol stanovený 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 účinky, ktoré boli hlásené častejšie u detí (≥ 2 -násobne) než u dospelých v dvojito-zaslepených kontrolovaných štúdiách patria:

- Znížená chuť do jedla
- Zvýšená chuť do jedla
- Hyperchloremická acidóza
- Hypokaliémia
- Abnormálne správanie
- Agresivita
- Apatia
- Počiatočná nespavosť
- Samovražedné sklony
- Porucha pozornosti
- Letargia
- Cirkadiánna porucha spánkového rytmu
- Zlá kvalita spánku
- Zvýšené slzenie
- Sínusová bradykardia
- Abnormálne pocity
- Poruchy chôdze

Nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené u detí, ale nie u dospelých v dvojito-zaslepených kontrolovaných štúdiách:

- Eozinofília
- Psychomotorická hyperaktivita
- Závrat
- Zvracanie
- Hypertermia
- Horúčka
- Poruchy 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 a symptómy

Predávkovanie topiramátom bolo zaznamenané. Príznaky a symptómy zahŕňajú kŕče, ospalosť, poruchy reči, zahmlené videnie, diplópiu, poruchy duševnej činnosti, letargiu, abnormálnu koordináciu, stupor, hypotenziu, bolesti brucha, podráždenosť, závrate a depresiu. Klinické následky neboli vo väčšine prípadov závažné, ale po predávkovaní viacerými liekmi naraz spolu s topiramátom, boli zaznamenané úmrtia.

Predávkovanie topiramátom môže vyústiť do závažnej metabolickej acidózy (pozri časť 4.4).

Liečba

Pri akútnom predávkovaní topiramátom, ak k požitiu došlo nedávno, má byť žalúdok okamžite vyprázdnený výplachom, alebo vyvolaním vracania. Ukázalo sa, že aktívne uhlie adsorbuje topiramát *in vitro*.

Liečba má byť primerane podporná a pacient má byť dobre hydratovaný. Hemodialýza sa ukázala byť účinným prostriedkom na odstránenie topiramátu z tela.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Topiramát je klasifikovaný ako sulfamátom substituovaný monosacharid.

Presný mechanizmus, ktorým topiramát uplatňuje svoje účinky proti záchvatom a na prevenciu migrény, nie je známy. Elektrofyziologickými a biochemickými štúdiami na tkanivových kultúrach neurónov sa zistili tri vlastnosti, ktoré môžu prispievať k antiepileptickému účinku topiramátu.

Blokáda akčných potenciálov, ktoré opakovane vznikajú počas dlhodobej depolarizácie neurónov topiramátom, je časovo závislá. Tento mechanizmus poukazuje na „state-dependent“ blokádu sodíkových kanálov. Topiramát zvyšuje frekvenciu, ktorou gama-aminomaslová kyselina (GABA) aktivuje GABA_A receptory a zvyšuje schopnosť GABA indukovať tok chloridových iónov do neurónov. To je dôkazom, že topiramát posilňuje aktivitu tohto inhibičného neurotransmitera.

Tento účinok nebol blokovaný flumazenilom, benzodiazepínovým antagonistom a topiramát ani nepredlžoval čas otvorenia kanála na rozdiel od barbiturátov, ktoré modulujú GABA_A receptory.

Pretože sa antiepileptický účinok topiramátu výrazne odlišuje od účinku benzodiazepínov, predpokladá sa účinok pôsobením na podtyp GABA_A receptora, ktorý je nesenzitívny na benzodiazepíny. Topiramát antagonizuje schopnosť kainátu aktivovať kainát/AMPA (α -amino-3-hydroxy-5metylizoxazol-4-propionová kyselina) podtyp receptorov pre excitačné aminokyseliny (glutamát), ale nemá zjavný účinok na aktivitu N-metyl-D-aspartátu (NMDA) na podtype NMDA receptorov. Tieto účinky topiramátu boli závislé od koncentrácie v rozsahu od 1 μ M do 200 μ M pri pozorovanom minimálnom účinku od 1 μ M do 10 μ M.

Okrem toho topiramát inhibuje niektoré izoenzyémy karboanhydrázy. Tento farmakologický účinok je oveľa slabší v porovnaní s acetazolamidom, známym inhibítorom karboanhydrázy a nepokladá sa za hlavnú zložku antiepileptického účinku topiramátu.

V štúdiách so zvieratami topiramát vykazoval antikonvulzívny účinok u potkanov a myší pri teste so záchvatmi vyvolanými maximálnym elektrošokom (MES) a je účinný u hlodavcov s epilepsiou, ktorá zahŕňa tonické záchvaty a absencie, u potkanov so spontánnou epilepsiou (SER) a u potkanov s tonickými a klonickými záchvatmi vyvolanými dráždením amygdala alebo celkovou ischémiou. Topiramát je len slabo účinný v blokovaní klonických záchvatov vyvolaných antagonistom GABA_A receptorov, pentylentetrazolom.

Štúdie na myšiach, ktorým sa súčasne podával topiramát a karbamazepín alebo fenobarbital, vykazovali synergickú antikonvulzívnu aktivitu, zatiaľ čo kombinácia s fenytoínom vykazovala aditívnu antikonvulzívnu aktivitu. V kontrolovaných štúdiách s prídavnou liečbou topiramátom sa nepreukázala žiadna korelácia medzi plazmatickými hladinami topiramátu 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 terapeutickkej 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 súbežne pôsobiace faktory (confounding factors) nemožno vylúčiť

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Filmom obalená tableta je bioekvivalentná.

Farmakokinetický profil topiramátu v porovnaní s inými antiepileptikami vykazuje dlhý polčas v plazme, lineárnu farmakokinetiku, prevažne renálny klírens, absenciu významných proteínových väzieb a nedostatok klinicky relevantných aktívnych metabolitov.

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

Absorpcia

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

Na základe merania rádioaktivity moču, bol priemerný rozsah absorpcie 100 mg perorálnej dávky ^{14}C -topiramátu minimálne 81%. Potrava nemala žiadny klinicky významný vplyv na biologickú dostupnosť 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 menil naopak s dávkou. Priemerný zjavný distribučný objem bol 0,80 až 0,55 l/kg pre jednorazovú dávku 100 až 1200 mg. Zaznamenal sa vplyv pohlavia na distribučný objem, pričom hodnoty u žien predstavovali približne 50% z hodnôt u mužov. Prisudzovalo sa to vyššiemu percentu telesného tuku u pacientok, čo však nemá žiadny klinický význam.

Biotransformácia

Topiramát sa u zdravých dobrovoľníkov nemetabolizuje extenzívne (~ 20%). U pacientov liečených súčasne inými antiepileptikami sa až 50% metabolizuje prostredníctvom známych induktorov enzýmov metabolizujúcich lieky. 6 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 v moči počas 4 dní. Po dávkovaní dvakrát denne 50 mg a 100 mg topiramátu bol priemerný renálny klírens približne 18 ml/min a 17 ml/min. Existuje dôkaz o renálnej tubulárnej reabsorpcii topiramátu. Je podporovaný štúdiami u potkanov, pričom 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. Celkovo je po perorálnom podaní u ľudí plazmatický klírens približne 20 až 30 ml/min.

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 plazmatickej koncentrácie, 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 polčas vylúčovania v plazme približne 21 hodín.

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

Plazmatický a renálny klírens topiramátu je u pacientov s poškodenou funkciou obličiek znížený (CLCR ≤ 60 ml/min) a plazmatický klírens je znížený u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia. U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa po podaní dávky očakávajú vyššie rovnovážne koncentrácie topiramátu v plazme v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Topiramát sa efektívne odstraňuje z plazmy pomocou hemodialýzy. U pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene je plazmatický klírens topiramátu znížený.

Plasma clearance of topiramate is decreased in patients with moderate to severe hepatic impairment.

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

Pediatrická populácia (farmakokinetika u detí do 12 rokov)

Farmakokinetika topiramátu u detí, podobne ako u dospelých liečených prídavnou terapiou topiramátom, je lineárna s klírensom nezávislým od dávky a rovnovážnym stavom plazmatických koncentrácií zvyšujúcich sa proporcionálne vzhľadom na dávku. Avšak deti majú vyšší klírens a kratší polčas vylučovania. 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 rovnovážny stav plazmatických koncentrácií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách plodnosti sa napriek toxicite u dospelých samičiek a samčekov po nízkych dávkach 8 mg/kg/deň nezaznamenali žiadne účinky na plodnosť u samčích alebo samičích potkanov po dávkach až do 100 mg/kg/deň.

V predklinických štúdiách sa preukázali teratogénne účinky topiramátu u niektorých druhoch (myši, potkany a králiky). U myši bolo zaznamenané zníženie hmotnosti plodu a osifikácie skeletu po dávkach 500 mg/kg/deň súčasne s toxicitou u matky. Celkový počet malformácií plodu u myši sa zvýšil vo všetkých liečených skupinách (20, 100 a 500 mg/kg/deň).

U potkanov sa zaznamenala od dávky závislá toxicita u matiek a embrya/plodu (znížená hmotnosť plodu a/alebo osifikácia skeletu) pri dávkach 20 mg/kg/deň s teratogénnymi účinkami (defekty končatín a prstov) pri dávkach 400 mg/kg/deň a vyšších. U králikov sa zaznamenala od dávky závislá toxicita u matiek pri dávkach 10 mg/kg/deň s embryo/plodovou toxicitou (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 a nedávajú sa do súvislosti s malformáciami u ľudí. Účinky na rast boli indikované nižšou pôrodnou hmotnosťou mláďat potkanov, ktorá pretrvávala aj počas laktácie, pričom samičkám potkanov sa počas gestačného obdobia a obdobia laktácie podávali dávky 20 alebo 100 mg/kg/deň. U potkanov topiramát prechádza placentárnou bariérou.

U juvenilných potkanov malo denné perorálne podávanie topiramátu v dávkach do 300 mg/kg/deň počas vývojového obdobia zodpovedajúceho dojčenskému veku, detstvu a adolescencii za následok toxicitu ako u dospelých zvierat (znížená spotreba potravy s poklesom hmotnostného prírastku, centrilobulárna hepatocelulárna hypertrofia). Neboli zistené žiadne relevantné účinky na rast dlhej kosti (tibia), alebo na minerálnu densitu kosti (femur), na 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:

mikrokryštalická celulóza
manitol
sodná soľ karboxymetylškrobu A
predželatinovaný škrob
krospovidón
povidón
stearát horečnatý
karnaubský vosk

Obal tablety, 50 mg filmom obalená tableta:

hypromelóza (E 464)
monohydrát laktózy
makrogol 4000
mastenec
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
chinolínová žltá (E 104)

Obal tablety, 100 mg filmom obalená tableta:

hypromelóza (E 464)
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žlt' oranžová (E110)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

HDPE fľaša: 3 roky.

PVC/PE/PVDC/Al blister: 3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

HDPE fľaša: Nie sú žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

PVC/PE/PVDC/Al blister: 100 mg: Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

50 mg: Nie sú žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s vysúšacím vreckom:

Každé balenie obsahuje 60 tabliet.

PVC/PE/PVDC/Al blister:

Každé balenie obsahuje 28, 30 alebo 60 tabliet.

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

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Topilex 50 mg: 21/0401/08-S

Topilex 100 mg: 21/0402/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12.augusta 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28.novembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023