

## 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

Talopam 25 mg  
Talopam 50 mg  
Talopam 100 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg, 50 mg alebo 100 mg topiramátu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Filmom obalené tablety Talopamu 50 mg a 100 mg obsahujú lecitín (obsahuje sójový olej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Talopam 25 mg: biele okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 6 mm a označením "V1".

Talopam 50 mg: svetložlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 8 mm a označením "V3".

Talopam 100 mg: žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 10 mm a označením "V4".

### 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 liečba 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 dospelým na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy po starostlivom zvážení iných možností alternatívnej liečby. Topiramát nie je určený na akútnu liečbu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podania

### 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 Talopamom 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 liečbe Talopamom môže vyžadovať úpravu dávky Talopamu.

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 skúšaní 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 skúšaní u detí bol topiramát postupne vynechaný počas 2 - 8 týždňového obdobia.

#### *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 zväziť 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).

### Monoterapia epilepsie

#### *Všeobecne*

Pri vynechaní súbežne užívaných antiepileptík pre dosiahnutie monoterapie topiramátom sa majú zväziť 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 Talopamu (topiramátu) znížiť.

#### *Dospelí*

Dávka a titrácia sa má riadiť klinickou odpoveďou. Titrácia dávky sa má začať s dávkou 25 mg podanou na noc počas 1 týždňa. Dávka sa má následne zvyšovať v 1 až 2 týždňových intervaloch o 25 mg/deň až 50 mg/deň a podávať sa má v dvoch rozdelených dávkach. Pokiaľ pacient nie je schopný tolerovať titračný režim, môžu sa použiť menšie zvýšenie alebo dlhšie intervaly medzi zvýšeniami dávok.

Odporúčaná začiatková cieľová dávka pri monoterapii topiramátom u dospelých je 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 1 000 mg/deň. Toto dávkovanie sa odporúča všetkým dospelým vrátane starších pacientov bez ochorenia obličiek.

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

Dávka a rýchlosť titrácie u detí sa má riadiť klinickým výsledkom. Liečba detí od 6 rokov sa má začať dávkou 0,5 až 1 mg/kg na noc počas prvého týždňa. Dávka sa má zvyšovať v 1 alebo 2 týždňových intervaloch o 0,5 až 1 mg/kg/deň, rozdelená 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 detí vo veku 6 až 16 rokov).

Prídavná liečba 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 začiatkovej 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 skúšaníach bola pri prídavnej liečbe 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).

#### *Pediatriká populácia (deti vo veku od 2 rokov)*

Pri prídavnej liečbe sa odporúča podávať Talopam (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.

V klinických štúdiách sa skúmali denné dávky do 30 mg/kg/deň, ktoré boli všeobecne 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 počas 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 zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov.

##### *Pediatriká populácia*

Talopam (topiramát) sa neodporúča na liečbu alebo prevenciu migrény u detí vzhľadom na nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti.

#### Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Talopamu u osobitných skupín 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 začiatkovej a udržiavacej dávky (pozri časť 5.2).

Keďže sa topiramát z plazmy odstraňuje hemodialýzou, pacientom so zlyhaním funkcie obličiek v konečnom štádiu sa má podávať v deň hemodialýzy doplnková dávka Talopamu, 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 opatnosťou, pretože je klírens topiramátu znížený.

#### *Starší pacienti*

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

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa nesmú deliť.

Talopam sa môže užívať bez ohľadu na príjem potravy.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

#### Profylaxia migrény:

- počas gravidity (pozri časť 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 a počas nich, ako je cvičenie alebo vystavenie sa vysokým teplotám, 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 fertilnom veku užívajúcim topiramát a rodičom/opatrovateľom dievčat. Karta pacienta je priložená k baleniu lieku Talopam.

#### Oligohydóza

V súvislosti s užívaním topiramátu bola hlásená oligohydóza (znížené potenie). Znížené potenie a hypertermia (zvýšená telesná teplota) sa môže vyskytnúť najmä u malých detí vystavených vysokým teplotám prostredia.

#### Zmeny nálady/depresia

Počas liečby topiramátom bol pozorovaný 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 placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika u topiramátu.

V dvojito zaslepených klinických skúšaní sa pozorovali príhody súvisiace so samovraždou (myšlienky na samovraždu, pokusy o samovraždu a samovražda) s frekvenciou 0,5 % u pacientov liečených topiramátom (46 z 8 652 liečených pacientov) a s približne trojnásobne vyššou incidenciou ako u pacientov liečených placebom (0,2 %; 8 z 4 045 liečených pacientov).

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

#### 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 topiramátu 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 prejavov, ako sú renálna kolika, bolesť obličiek alebo bolesť boku.

Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú tvorbu kameňov, 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

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. 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.

### Syndróm akútnej myopie 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 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 akejkol'vek etiológie nelieči, môže spôsobiť závažné následky vrátane trvalej straty zraku.

Treba rozhodnúť, či pacienti s ochoreniami 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 skúšaních 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 bikarbonátov v sére pod normálne referenčné rozpätie bez prítomnosti respiračnej alkalózy) je spojená s liečbou topiramátom. Toto zníženie hladiny bikarbonátov 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 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 liečba, ktoré majú predispozíciu k acidóze (ako ochorenie obličiek, závažné poruchy dýchania, status epilepticus, diarea, chirurgický výkon, 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 Kussmaulove dýchanie, dyspnoe, anorexia, nauzea, vracanie, nadmerná únava, tachykardia alebo arytmia) svedčiacie o metabolickej acidóze, odporúča sa sledovanie hladiny bikarbonátov v sére. Ak sa metabolická acidóza rozvíja alebo pretrváva, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby topiramátom (postupným znižovaním dávky).

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

#### Porucha kognitívnej funkcie

Porucha kognitívnej funkcie pri epilepsii zahŕňa viacero faktorov a môže byť následkom skrytej etiológie, epilepsie alebo antiepileptickej liečby. V literatúre sa vyskytli hlásenia porúch kognitívnej funkcie 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 znižuje hmotnosť pacienta, je možné zvážiť podanie výživových doplnkov alebo zvýšiť príjem potravy.

#### Pomocné látky

##### *Lecitín*

Filmom obalené tablety Talopamu 50 mg a 100 mg obsahujú lecitín. Pacienti s precitlivosťou na arašidy alebo sóju nemajú 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 Talopamu na iné antiepileptiká

Pridanie Talopamu k iným antiepileptikám (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová, fenobarbital, primidón) nemá vplyv na ich rovnovážnu plazmatickú koncentráciu s výnimkou jednotlivých prípadov, kedy pridanie Talopamu k fenytoínu môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej koncentrácie

fenytoínu. Zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou špecifickej polymorfnej enzýmovej izoformy (CYP2 C19). Pacientom, ktorí užívajú fenytoín a majú klinické príznaky alebo prejavy toxicity, sa majú kontrolovať hladiny fenytoínu.

Farmakokinetická štúdia liekových interakcií u pacientov s epilepsiou naznačila, že pridanie topiramátu k lamotrigínu nemalo žiadny vplyv na plazmatickú koncentráciu lamotrigínu v rovnovážnom stave pri dávkach topiramátu od 100 do 400 mg/deň. Navyše nedošlo k žiadnej zmene plazmatickej koncentrácie topiramátu v rovnovážnom stave v priebehu liečby alebo po ukončení liečby lamotrigínom (priemerná dávka 327 mg/deň).

Topiramát inhibuje enzým CYP2C19 a môže interferovať s inými látkami, ktoré tento enzým metabolizuje (napr. diazepam, imipramín, moklobemid, proguanil, omeprazol).

#### Účinky iných antiepileptík na Talopam

Fenytoín a karbamazepín znižujú plazmatickú koncentráciu topiramátu. Pridanie alebo vynechanie fenytoínu alebo karbamazepínu počas liečby Talopamom 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 Talopamu, a preto sa nevyžaduje úprava dávky Talopamu. Výsledky týchto interakcií sú zhrnuté nižšie:

Súbežne podávané AEP	Koncentrácia AEP	Koncentrácia Talopamu
fenytoín	↔**	↓
karbamazepín (CBZ)	↔	↓
kyselina valproová	↔	↔
lamotrigín	↔	↔
fenobarbital	↔	NS
primidón	↔	NS

↔ = bez účinku na plazmatickú koncentráciu (zmena ≤ 15 %)  
\*\* = zvýšené plazmatické koncentrácie u niektorých pacientov  
↓ = znížené plazmatické koncentrácie  
NS = štúdie neboli vykonané  
AEP = antiepileptikum

#### Interakcie s inými liekmi

##### *Digoxín*

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

##### *Lieky tlmiace centrálny nervový systém*

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

##### *Eubovník 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 dobrovoľníkoch, ktoré užívali perorálne kontraceptívum obsahujúce 1 mg noretisterónu (NET) a 35 µg etinylestradiolu (EE),



podávanie Talopamu v dávkach od 50 do 200 mg/deň pri absencii ďalšej medikácie, nebolo spojené so štatisticky významnými zmenami plochy pod krivkou (AUC) žiadnej zložky perorálneho kontraceptíva. V inej štúdií bolo zaznamenané štatisticky významné zníženie expozície EE pri dávkach topiramátu 200, 400 a 800 mg/deň (o 18 %, 21 % a 30 %, v tomto poradí) pri doplnkovej liečbe u pacientok s epilepsiou užívajúcich kyselinu valproovú. V obidvoch štúdiách Talopam (50 až 200 mg/deň u zdravých dobrovoľníčok a 200 až 800 mg/deň u pacientok s epilepsiou) významne neovplyvnil expozíciu NET. Hoci pri dávkach 200 až 800 mg/deň sa pozorovalo od dávky závislé zníženie expozície EE (u pacientok s epilepsiou), pri dávkach 50 až 200 mg/deň sa nepozorovali významné zmeny expozície EE (u zdravých dobrovoľníčok). Klinický význam pozorovaných zmien nie je známy. U pacientok užívajúcich systémové hormonálne antikoncepčné prípravky súčasne s liekom Talopam 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*

Pri súčasnom podávaní topiramátu v dávke 200 mg/deň zdravým dobrovoľníkom sa pozorovalo zníženie systémovej expozície lítia (18 % AUC). U pacientov s bipolárnou poruchou nebola farmakokinetika lítia ovplyvnená počas liečby topiramátom v dávke 200 mg/deň, avšak pri podávaní topiramátu v dávkach až do 600 mg/deň sa pozorovalo zvýšenie systémovej expozície (26 % AUC). Ak sa lítium podáva súčasne s topiramátom, je potrebné monitorovať hladiny lítia.

### *Risperidón*

Štúdie liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým dobrovoľníkom a opakovanom podaní pacientom s bipolárnou poruchou viedli k podobným výsledkom. Pri súčasnom podávaní s topiramátom vo zvyšujúcich sa dávkach 100, 250 a 400 mg/deň sa pozorovalo zníženie systémovej expozície (16 % a 33 % pre rovnovážny stav AUC pri dávkach 250 mg/deň a 400 mg/deň) 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 žiadne zmeny u 9-hydroxyrisperidónu. Nezaznamenali sa žiadne významné 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 %).

### *Hydrochlórtiazid (HCTZ)*

Štúdia liekových interakcií uskutočnená u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku HCTZ (25 mg každých 24 hod) a topiramátu (96 mg každých 12 hod) v rovnovážnom stave po samostatnom podaní a po ich súčasnom 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 liečbe topiramátom si môže vyžadovať úpravu dávky topiramátu. Farmakokinetika rovnovážneho stavu HCTZ nebola významne ovplyvnená súčasným podávaním topiramátu. Klinické laboratórne výsledky naznačovali pokles hladiny draslíka v sére po podaní topiramátu alebo HCTZ, ktorý bol výraznejší, ak sa HCTZ a topiramát podávali v kombinácii.

### *Metformín*

Štúdia liekových interakcií uskutočnená u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku metformínu a topiramátu v plazme, pri samostatnom podaní metformínu, ako aj súčasnom podávaní metformínu a topiramátu. Výsledky tejto štúdie ukázali, že priemerná hodnota  $C_{max}$  metformínu sa zvýšila o 18 % a priemerná hodnota  $AUC_{0-12h}$  metformínu sa zvýšila o 25 %, zatiaľ čo priemerná hodnota  $CL/F$  sa znížila o 20 %, keď sa metformín podával spolu s topiramátom. Topiramát neovplyvnil  $t_{max}$  metformínu. Klinický význam vplyvu topiramátu na farmakokinetiku metformínu nie je jasný. Plazmatický klírens topiramátu sa po perorálnom podaní znižuje, keď sa podáva spolu s

metformínom. Rozsah zmeny klírensu nie je známy. Klinický význam vplyvu metformínu na farmakokinetiku topiramátu nie je jasný.

Ak sa Talopam pridáva alebo vynecháva u pacientov liečených metformínom, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť bežnému monitorovaniu pacienta, aby sa zabezpečila adekvátne kontrola stavu ich diabetu.

#### *Pioglitazón*

Štúdia liekových interakcií uskutočnená u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku topiramátu a pioglitazónu v rovnovážnom stave po samotnom podaní liečiv a po ich súbežnom podaní. Pozoroval sa pokles  $AUC_{\tau,ss}$  pioglitazónu o 15 % bez zmeny  $C_{max,ss}$ . Toto zistenie nebolo štatisticky významné. Okrem toho sa pozoroval pokles  $C_{max,ss}$  o 13 % a  $AUC_{\tau,ss}$  o 16 % aktívneho hydroxymetabolitu, ako aj 60 % pokles  $C_{max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  aktívneho ketometabolitu. Klinický význam týchto zistení nie je známy. Ak sa Talopam pridáva k liečbe pioglitazónom alebo pioglitazón k liečbe Talopamom, je potrebné venovať starostlivú pozornosť rutinnému monitorovaniu pacientov za účelom adekvátnej kontroly ich diabetu.

#### *Glibenklamid*

Štúdia liekových interakcií uskutočnená u pacientov s diabetom mellitus typu 2 hodnotila farmakokinetiku rovnovážneho stavu samotného glibenklamidu (5 mg/deň) a súbežne podávaného s topiramátom (150 mg/deň). Počas podávania topiramátu sa zaznamenalo 25 % zníženie  $AUC_{24}$  glibenklamidu. Systémová expozícia aktívnym metabolitom bola znížená o 13 % u 4-*trans*-hydroxyglibenklamidu (M1) a o 15 % u 3-*cis*-hydroxyglibenklamidu (M2). Pri súbežnom podávaní glibenklamidu nebol rovnovážny stav farmakokinetiky topiramátu ovplyvnený.

Ak sa topiramát pridáva k liečbe glibenklamidom alebo sa glibenklamid pridáva k existujúcej liečbe topiramátom, je potrebné starostlivo monitorovať pacientov za účelom zabezpečenia adekvátnej kontroly ich diabetu.

#### Iné formy interakcií

##### *Lieky prispievajúce k nefrolitiáze*

Riziko nefrolitiázy sa môže zvýšiť, ak sa Talopam podáva súbežne s inými liekmi, ktoré majú predispozíciu ku vzniku nefrolitiázy. Počas užívania Talopamu je preto potrebné sa takýmto látkam vyhnúť, nakoľko môžu vytvoriť fyziologické prostredie, ktoré zvyšuje riziko vzniku obličkových kameňov.

##### *Kyselina valproová*

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

Hypotermia, definovaná ako neželaný pokles telesnej teploty na  $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bola hlásená v súvislosti so súbežným užívaním topiramátu a kyseliny valproovej, v kombinácii s hyperamonémiou ako aj pri absencii hyperamonémie. Tento nežiaduci účinok u pacientov užívajúcich súbežne topiramát a kyselinu valproovú sa môže objaviť 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 medzi topiramátom a inými liekmi. Zmeny  $C_{max}$  alebo AUC ako aj výsledok interakcií sú zhrnuté nižšie. Druhý stĺpec (koncentrácia súbežne podaného lieku) zobrazuje, čo sa stane s koncentráciou súbežne používaného lieku uvedeného v prvom stĺpci, ak sa pridá topiramát. Tretí stĺpec (koncentrácia topiramátu) zobrazuje, ako súbežné použitie lieku uvedeného v prvom stĺpci modifikuje koncentráciu topiramátu.

#### **Súhrn výsledkov ďalších farmakokinetických štúdií liekových interakcií**

Súbežne užívaný liek	Koncentrácia súbežne užívaného lieku <sup>a</sup>	Koncentrácia topiramátu <sup>a</sup>
amitriptylín	↔ 20 % zvýšenie $C_{max}$ a AUC metabolitu-nortriptylínu	NS
dihydroergotamín (perorálny a subkutánný)	↔	↔
haloperidol	↔ 31 % zvýšenie AUC redukovaného metabolitu	NS
propranolol	↔ 17 % zvýšenie $C_{max}$ 4-OH propranololu (TPM 50 mg/12 hod)	9 % a 16 % zvýšenie $C_{max}$ , 9 % a 17 % zvýšenie AUC (40 a 80 mg propranolol/12 hod)
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 hod)	↔

<sup>a</sup> Hodnoty v % sú priemerné zmeny  $C_{max}$  alebo AUC pri monoterapii  
↔ = Žiadny účinok na  $C_{max}$  a AUC ( $\leq 15\%$  zmena) pôvodnej zlúčeniny  
NS = Štúdie sa nevykonali

\*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = demetyldiltiazem

<sup>b</sup> Zvýšenie AUC flunarizínu o 14 % u osôb, ktoré užívali flunarizín samostatne. Zvýšenie expozície môže súvisieť s akumuláciou počas dosiahnutia rovnovážneho stavu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

Ženám vo fertilnom 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 rászštep 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 (< 2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou,
- zvýšenú prevalenciu malej veľkosti na gestačný vek (small for gestation 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 a žien bez epilepsie, ktoré nedostávali AE. Dlhodobé následky 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 1000 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 liekom Talopam 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 zvážiť 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 materského mlieka. Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených novorodencov/deťí liečených matiek, zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a nedostatočný prírastok na hmotnosti. Z toho dôvodu je nutné zvážiť, 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 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Talopam má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Topiramát pôsobí na centrálny nervový systém a môže vyvolávať ospalosť, závraty a iné súvisiace 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 skúšaní pozostávajúcej z 4 111 pacientov (3 182 užívajúcich topiramát a 929 placebo), ktorí sa zúčastnili 20 dvojito-zaslepených skúšaní a z 2 847 pacientov, ktorí sa zúčastnili 34 nezaslepených skúšaní s topiramátom v prídavnej liečbe 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 skúšaniach a po uvedení lieku na trh (označené ako „\*“) sú uvedené podľa výskytu v klinických skúšaniach 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
Neznáme	nemožno určiť z dostupných údajov

Najčastejšie nežiaduce reakcie (s výskytom > 5 % a vyšším ako bolo pozorované u placebo v minimálne jednej 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, hypestéziu, letargiu, poruchy pamäti, nystagmus, parestéziu, somnolenciu, tremor, diplopiu, rozmazané videnie, hnačku, nauzeu, únavu, podráždenosť a zníženie hmotnosti.

**Tabuľka 1:** Nežiaduce reakcie topiramátu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
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, znížená chuť do jedla	metabolická acidóza, hypokaliémia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia	hyperchloremická acidóza, hyperamonémia*, hyperamonemická encefalopatia*	

Psychické poruchy	depresia	bradyfrénia, insomnia, problém s vyjadrovaním , anxieta, stav zmätenosti, dezorientácia, agresivita, zmeny nálady, agitácia, 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, poruchy čítania, začiatočná nespavosť, ľahostajnosť, abnormálne myslenie, strata libida, malátnosť, stredná nespavosť, roztržitosť, včasné ranné prebúdzanie, panická reakcia, povznesená nálada	mánia, panická porucha, pocit zúfalstva*, hypománia	
Poruchy nervového systému	parestézia, somnolencia,z ávraty	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, amnézia, kognitívna porucha, duševné poruchy, poruchy psychomotorických zručností, záchvat, abnormálna koordinácia, tremor, letargia, hypostézia, nystagmus, dysgeúzia, poruchy rovnováhy,	znížená úroveň vedomia, konvulzie typu grand mal, porucha zorného poľa, komplexné parciálne záchvaty, poruchy reči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, porucha zmyslového vnímania, slinenie, hypersomnia, afázia, opakujúca sa reč, hypokinéza, dyskinéza, posturálne záchvaty, zlá kvalita spánku, pocit pálenia, strata zmyslového vnímania, parosmia, cerebrálny syndróm, dysestézia,	apraxia, každodenná porucha spánkového rytmu, hyperestézia, hyposmia, anosmia, esenciálny tremor, akinéza, nereagovanie na stimuly	

		dysartria, intenčný tremor, sedácia	hypogeúzia, stupor, nemotornosť, aura, ageúzia, dysgrafia, dysfázia, periférna neuropatia, presynkopa, dystónia, mravčenie		
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, poruchy akomodácie, zmenené vizuálne vnímanie hĺbkky, mihotavý skotóm, opuch očného viečka*, nočná slepota, amblyopia	glaukóm s uzavretým uhlom*, makulopatia*, porucha pohybov oka*, edém spojovky*, uveitída
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, tinnitus, bolesť ucha	hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, ušný dyskomfort, porucha sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia, sínusová bradykardia, palpitácie		
Poruchy ciev			hypotenzia, ortostatická hypotenzia sčervenanie, návaly horúčavy	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, epistaxa, upchanie nosa, rinorea, kašeľ	námahové dyspnoe, hypersekrécia paranazálnych dutín, dysfónia		
Poruchy gastrointes- tinálneho traktu	nauzea, hnačka	vracanie, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, bolesť brucha,	pankreatitída, flatulencia, gastroezofageálny reflux, bolesť v dolnej časti brucha, orálna hypestézia, krvácanie d'asien,		



		sucho v ústach, žalúdočný dyskomfort, orálna parestézia, gastritída, abdominálny dyskomfort	abdominalna distenzia, epigastrický dyskomfort, citlivosť brucha, hypersekrécia slín, bolesť v ústach, zapáchajúci dych, glosodýnia		
Poruchy pečene a žlčových ciest				hepatitída, zlyhanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia, vyrážka, pruritus	anhydróza, hypestézia tváre, žihľavka, erytém, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, zmena farby 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, zášklby svalov, svalová slabosť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi	opuch kĺbov*, muskuloskeletálna strnulosť, bolesť v boku, svalová únava	dyskomfort končatín*	
Poruchy obličiek a močových ciest		nefrolitiáza, polakizúria, dyzúria, nefrokalcionóza*	močové kamene, inkontencia moču, hematória, inkontinencia, nutkanie na močenie, renálna kolika, renálna bolesť	uretrálne kamene, renálna tubulárna acidóza*	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	pyrexia, asténia, podráždenosť, poruchy chôdze, abnormálny	hypertermia, smäd, ochorenie podobné chrípke*, pomalosť, periférny chlad, pocit opitosti, pocit nervozity	edém tváre	

		pocit, malátnosť			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zníženie hmotnosti	zvýšenie hmotnosti*	prítomnosť kryštálov v moči, abnormálny test chôdze po čiare, zníženie počtu bielych krviniek, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	zníženie hladiny bikarbonátov v krvi	
Sociálne podmienky			neschopnosť učiť sa		
* identifikované ako nežiaduca reakcia zo spontánnych hlásení po uvedení lieku na trh. Ich frekvencia bola vypočítaná na základe incidence v klinických skúšaniach alebo bola započítaná, ak sa udalosť nevyskytla v klinických skúšaniach.					

Vrodené malformácie a obmedzenia 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 a symptómy

Zaznamenali sa prípady predávkovania topiramátom. Príznaky a prejavy zahŕňali kŕče, ospalosť, 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 zváženia 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 blokované v závislosti od času, čo pripomína blokádu napäťovo 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 účinok 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 izoenzýmy 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 myší 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 slabučinný 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 liečbou 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 terapeutickojej 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 pediatrickej populácie.

### 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 osobám bola priemerná hodnota maximálnej koncentrácie v plazme ( $C_{max}$ ) 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 <sup>14</sup>C-topiramátu najmenej 81 %. Jedlo nemá žiadny klinicky významný účinok na biologickú dostupnosť topiramátu.

### Distribúcia

Všeobecne sa 13 až 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 pacientok, čo však nemá klinický význam.

### Biotransformácia

U zdravých dobrovoľníkov sa topiramát nemetabolizuje extenzívne (~20 %). U pacientov súbežne liečených antiepileptikami, známymi induktormi enzýmov metabolizujúcich lieky, sa topiramát 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 osôb. 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 osobám 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 poškodenou funkciou obličiek sa po podaní dávky očakávajú vyššie rovnovážne koncentrácie topiramátu v plazme v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Navyše, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa očakáva dlhšia doba na dosiahnutie rovnovážneho stavu pri každej dávke. U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie sa odporúča podanie polovice zvyčajnej začiatkovej a udržiavacej dávky.

Topiramát sa účinne odstraňuje z plazmy pomocou hemodialýzy. Dlhšie trvajúca hemodialýza môže zapríčiniť, že koncentrácia topiramátu klesne pod hladinu, ktorá je potrebná na udržanie antikonvulzívneho účinku. Aby sa predišlo rapidnému poklesu plazmatickej koncentrácie topiramátu počas hemodialýzy, môže sa vyžadovať dodatočná dávka topiramátu. Pri úprave dávky je potrebné vziať do úvahy:

- 1) trvanie dialyzačnej liečby,
- 2) klírens používaného dialyzačného zariadenia,
- 3) efektívnosť renálneho klírnsu topiramátu u dialyzovaného pacienta

### Porucha funkcie pečene

Plazmatický klírens topiramátu je redukovaný o 26 % u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou pečene. Preto sa topiramát má u pacientov s poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou.

### Starší pacienti

Plazmatický klírens topiramátu sa nemení u starších osôb, ktorí nemajú obličkové ochorenie.

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

Farmakokinetika topiramátu u detí, podobne ako u dospelých pacientov liečených prídavnou liečbou topiramátom, je lineárna, pričom klírens je nezávislý od dávky a plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa zvyšujú úmerne s dávkou. U detí sa však pozoroval vyšší klírens a kratší polčas eliminácie. Z toho dôvodu môžu byť plazmatické koncentrácie topiramátu po rovnakej dávke v mg/kg nižšie u detí v porovnaní s dospelými. Tak ako u dospelých, antiepileptiká indukujúce pečenevé enzýmy znižujú hodnoty plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave.

### **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, súčasne 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 sa pozorovali 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 (tíbia) 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:*

manitol (E421)  
predželatinovaný kukuričný škrob,  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

*Obal tablety - Talopam 25 mg:*

Opadry II 85F18422 biela  
polyvinyl alkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
mastenec

*Obal tablety - Talopam 50 mg:*

Opadry II 85G32312 žltá  
polyvinyl alkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
lecitín (sója) (E322)  
žltý oxid železitý (E 172)

*Obal tablety – Talopam 100 mg:*

Opadry II 85G32313 žltá  
polyvinyl alkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350  
žltý oxid železitý (E 172)  
lecitín (sója) (E322)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Čas použiteľnosti po otvorení: 100 dní (iba plastová fľaša).

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Al/Al blistre a HDPE fľaša s obsahom 7, 10, 14, 20, 56 a 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Teva B.V.,  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Talopam 25 mg: 21/0755/09-S  
Talopam 50 mg: 21/0756/09-S  
Talopam 100 mg: 21/0757/09-S

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

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2009  
Dátum posledného predĺženia: 30. novembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024