

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topimark 25 mg potahované tablety

Topimark 50 mg potahované tablety

Topimark 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje topiramatum 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Topimark 25 mg potahované tablety: 28,5 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Topimark 50 mg potahované tablety: 57 mg monohydrátu laktosy a 0,05 mg hlinitého laku oranžové žlutí v jedné potahované tabletě.

Topimark 100 mg potahované tablety: 114 mg monohydrátu laktosy v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Přípravek Topimark 25 mg jsou kulaté bílé potahované tablety s vyraženým "G" na jedné straně a "25" na druhé straně.

Přípravek Topimark 50 mg jsou kulaté žluté potahované tablety s vyraženým "G" na jedné straně a "50" na druhé straně.

Přípravek Topimark 100 mg jsou kulaté žluté potahované tablety s vyraženým "G" na jedné straně a "100" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie u dospělých, dospívajících a dětí starších 6 let s parciálními záchvaty s nebo bez sekundárních generalizovaných záchvatů a primárních generalizovaných tonicko-klonických záchvatů.

Podpůrná léčba u dětí ve věku 2 let a výše, dospívajících a dospělých s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace nebo primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a pro léčbu záchvatů souvisejících s Lennox-Gastautovým syndromem.

Topiramát je indikován u dospělých k profylaxi migrenózních bolestí hlavy po pečlivém vyhodnocení možných alternativních možností léčby. Topiramát není určen pro akutní léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučuje se zahájit léčbu nízkými dávkami s následnou titrací na účinnou dávku. Dávka a titrace se řídí klinickou odpovědí.

Není nutné monitorovat plazmatické koncentrace topiramátu pro optimalizaci terapie přípravkem Topimark. Ve vzácných případech, při doplnění topiramátu k fenytoinu, může být k docílení optimální klinické odezvy zapotřebí upravit dávkování fenytoinu. Přidání nebo vysazení fenytoinu a karbamazepinu při doplňkové léčbě topiramátem může vyžadovat úpravu dávkování topiramátu.

Aby se minimalizovaly případné záchvaty nebo zvýšení jejich frekvence, je nutné u pacientů s anamnézou záchvatů nebo epilepsie, stejně jako u pacientů bez této anamnézy, vysazovat antiepileptika včetně topiramátu postupně. V klinických studiích u dospělých byly denní dávky snižovány v týdenních intervalech: u dospělých epileptických pacientů o 50 – 100 mg, v profylaxi migrény, kde byl topiramát podáván až do dávek 100 mg/den, o 25 – 50 mg. V pediatrických klinických studiích byl topiramát vysazován postupně během období 2 – 8 týdnů.

Monoterapie epilepsie

Všeobecně

Po vysazení současně užívaných antiepileptik k docílení monoterapie topiramátem je nutno brát v úvahu možné ovlivnění úrovně kontroly záchvatů. Není-li z hlediska bezpečnosti užívání nutné vysadit současně podávané antiepileptikum neprodleně, doporučuje se postupné vysazování přibližně třetiny dávky současně podávaného antiepileptika každý 2. týden.

Při vysazení enzymových induktorů dochází ke zvýšení plazmatických hladin topiramátu. Jsou-li pro to klinické důvody, může být nutné dávkování topiramátu snížit.

Dospělí

Dávka a titrace se řídí klinickou odpovědí. Titrace by měla začít s dávkou 25 mg večer po dobu 1 týdne. Dávkování by se pak mělo zvyšovat v 1 nebo 2týdenních intervalech s přírůstkem po 25 nebo 50 mg/den, podaných ve dvou rozdělených dávkách. Pokud není pacient schopný tolerovat titrační režim, je možné použít menší přírůstek nebo delší intervaly mezi přírůstky.

Doporučená úvodní dávka topiramátu při monoterapii činí pro dospělé 100 mg/den až 200 mg/den podaných rozděleně ve 2 dílčích dávkách. Maximální doporučená dávka činí 500 mg/den ve 2 dílčích dávkách. Někteří pacienti s refrakterními formami epilepsie tolerovali monoterapii v denní dávce 1 000 mg topiramátu. Tato dávkovací doporučení platí pro všechny dospělé osoby včetně starších, které netrpí ledvinovými poruchami.

Pediatrická populace (děti od 6 let věku)

Dávka a titrace u dětí se řídí klinickou odpovědí. Léčba dětí ve věku 6 let a starších by měla být zahájena dávkou 0,5 až 1 mg/kg na noc během prvního týdne. Dávkování by mělo být poté zvyšováno v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech o 0,5 – 1 mg/kg/den, podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Pokud dítě není schopno titrační režim tolerovat, mohou být sníženy přírůstky dávky nebo prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávky.

Doporučená úvodní dávka topiramátu při monoterapii u dětí ve věku od 6 let je 100 mg/den v závislosti na klinické odpovědi (tj. u dětí ve věku 6 – 16 let přibližně 2,0 mg/kg/den).

Dívky a ženy ve fertilním věku

Léčbu topiramátem má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo migrény.

U dívek a žen ve fertilním věku je třeba zvážit alternativní terapeutické možnosti. Potřeba léčby topiramátem má být u této populace přehodnocována nejméně jednou ročně (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

Doplňková léčba epilepsie (parciální epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní, primární generalizované tonicko-klonické záchvaty nebo záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem)

Dospělí

Léčba by měla být zahájena dávkou 25 – 50 mg na noc po dobu jednoho týdne. Bylo hlášeno použití nižších úvodních dávek, které však nebylo systematicky studováno. Dávka by měla být následně zvyšována v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech o 25 – 50 mg/den a podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. U některých pacientů je dosaženo účinnosti i při dávkování jednou denně.

V klinických studiích doplňkové léčby činila minimální účinná dávka 200 mg. Obvyklou denní dávku představuje 200 – 400 mg, podávaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách.

Tato dávkovací doporučení platí pro všechny dospělé osoby včetně starších, které netrpí ledvinovými poruchami (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (děti od 2 let věku)

Doporučená celková denní dávka topiramátu při doplňkové léčbě činí přibližně 5 až 9 mg/kg/den, podávaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Titrace by měla být zahájena dávkou 25 mg (nebo nižší, v rozmezí 1 až 3 mg/kg/den v prvním týdnu na noc). Poté by měla být dávka zvyšována v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech o 1 až 3 mg/kg/den (ve dvou dílčích dávkách) až do dosažení optimální klinické odpovědi.

Ověřené denní dávky do 30 mg/kg byly obecně dobře tolerovány.

Migréna

Dospělí

Doporučená celková denní dávka topiramátu v profylaxi migrenózních bolestí hlavy je 100 mg/den, podávaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Titrace by měla být zahájena dávkou 25 mg na noc po dobu jednoho týdne. Dávka by měla být dále zvyšována v týdenních intervalech o 25 mg/den. Pokud pacient není schopen titrační režim tolerovat, mohou být prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávky.

Někteří pacienti byli úspěšně léčeni celkovou denní dávkou 50 mg/den. Pacienti užívali celkovou denní dávku až do 200 mg/den. Tato dávka může být sice u některých pacientů přínosná, kvůli zvýšenému výskytu nežádoucích účinků je však nutná opatrnost.

Pediatrická populace

Kvůli nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti není topiramát doporučen k léčbě nebo prevenci migrény u dětí.

Všeobecná dávkovací doporučení pro topiramát u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ($Cl_{CR} \leq 70$ ml/min) dochází ke snížení plazmatické i renální clearance topiramátu a je proto nutno jej podávat opatrně. U pacientů s prokázanou poruchou funkce ledvin může být prodlouženo dosažení rovnovážného stavu při každé dávce.

V těchto případech se doporučuje poloviční úvodní i udržovací dávka (viz bod 5.2).

Topiramát je z plazmy odstraňován hemodialýzou. U pacientů s konečným stádiem selháním ledvin je proto v den dialýzy nutné podat dodatečnou dávku topiramátu, která se rovná přibližně polovině denní dávky. Dodatečnou dávku je nutno podávat rozděleně, na začátku a po ukončení hemodialýzy. Dodatečná dávka se může lišit v závislosti na vlastnostech použitého dialyzačního přístroje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je nutno topiramát podávat opatrně, protože jeho clearance je snížena.

Starší pacienti

U starších pacientů s nedotčenou funkcí ledvin není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Tablety by neměly být lámány a měly by se polknout bez kousání a zapít dostatečným množstvím vody.

Pro dávky, které nejsou realizovatelné nebo praktické s touto silou, jsou k dispozici jiné síly tohoto léčivého přípravku.

Tablety nejsou vhodné pro děti vyžadující dávky nižší než 25 mg/den. V takovém případě by měla být předepsána vhodná léková forma.

Topimark lze užívat bez ohledu na příjem potravy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Profylaxe migrény:

- v těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

Epilepsie:

- v těhotenství, pokud neexistuje vhodná alternativní léčba (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Jedinou výjimkou jsou ženy, pro které neexistuje vhodná alternativa, ale které plánují těhotenství a jsou plně informovány o rizicích užívání topiramátu v průběhu těhotenství (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V situacích, kdy je z lékařského hlediska požadováno rychlé vysazení topiramátu, se doporučuje příslušné monitorování (viz bod 4.2).

Podobně jako u jiných antiepileptik se při užívání topiramátu může u některých pacientů objevit zvýšená frekvence záchvatů nebo nový typ záchvatů. Tento výskyt může být důsledkem předávkování, snížení plazmatických koncentrací současně užívaných antiepileptik, vývoje onemocnění nebo paradoxního účinku.

V průběhu léčby topiramátem je velice důležitý adekvátní příjem tekutin. Hydratace může snížit riziko nefrolitiázy (viz níže). Dostatečná hydratace před a v průběhu činnosti jako je cvičení nebo vystavení se vysokým teplotám, může snížit riziko nežádoucích účinků spojených s horkem (viz bod 4.8).

Program prevence početí

Topiramát může při podávání těhotné ženě způsobit závažné vrozené malformace a růstovou restrikcí plodu.

Některé údaje naznačují zvýšené riziko neurovývojových poruch u dětí vystavených topiramátu *in utero*, zatímco jiné údaje takovéto zvýšené riziko nenaznačují (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku

Před zahájením léčby topiramátem je třeba u žen ve fertilním věku provést těhotenský test.

Pacientka musí být plně informována a musí rozumět rizikům spojeným s užíváním topiramátu v průběhu těhotenství (viz body 4.3 a 4.6). To zahrnuje nutnost konzultace se specialistou, pokud žena plánuje otěhotnět, aby se před vysazením antikoncepce projednalo převedení na alternativní léčbu. A dále nutnost rychlého kontaktu se specialistou, pokud žena otěhotní nebo se domnívá, že může být těhotná.

Dívky

Předepisující lékař musí zajistit, aby rodiče/pečovatelé dívek, které užívají topiramát, rozuměli nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile se u dívky objeví menarché. V této době mají pacientka a rodiče/pečovatelé dostat úplné informace o rizicích spojených s expozicí topiramátu *in utero* a o nutnosti používat vysoce účinnou antikoncepci, jakmile je to relevantní. Potřeba pokračovat v léčbě topiramátem má být znovu posouzena a mají být zváženy i alternativní možnosti léčby.

Pro zdravotnické pracovníky a pacientky (nebo rodiče/pečovatele) jsou k dispozici edukační materiály týkající se těchto opatření. Příručka pro pacienta musí být poskytnuta všem ženám ve fertilním věku užívajícím topiramát a rodičům/pečovatelům dívek. K balení přípravku Topimark je přiložena Karta pacienta

Oligohidróza

V literatuře se uvádí, že s užíváním topiramátu bývá spojena oligohidróza (snížené pocení). Snížené pocení a hypertermie (zvýšení tělesné teploty) se může vyskytnout zejména u malých dětí vystavených vysoké teplotě okolí.

Poruchy nálady/deprese

V průběhu léčby topiramátem byla zjištěna zvýšená incidence poruch nálady a deprese.

Sebevražda/sebevražedné představy

Sebevražedné představy a chování byly hlášeny u některých pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky také ukazovala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u topiramátu.

Ve dvojité zaslepených klinických studiích se příhody spojené se sebevraždou (sebevražedné představy, sebevražedné pokusy a sebevražda) vyskytovaly u pacientů léčených topiramátem s frekvencí 0,5 % (46 z 8 652 pacientů), tj. s téměř 3krát vyšší incidencí než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %; 8 ze 4 045 pacientů).

Proto u pacientů mají být monitorovány známky sebevražedných představ a chování a má by být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat výskyt sebevražedných představ nebo chování a pokud se objeví, okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Závažné kožní reakce

U pacientů užívajících topiramát byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)) (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby byli pacienti informováni o známkách závažných kožních reakcí. V případě podezření na SJS nebo TEN se má užívání topiramátu ukončit.

Nefrolitiáza

Někteří pacienti, zejména ti s predispozicí k nefrolitiáze, mohou mít zvýšené riziko vzniku ledvinových kamenů a související příznaky, jako je renální kolika, bolesti ledvin nebo bolesti v bedrech.

Rizikové faktory nefrolitiázy zahrnují předchozí vznik kamenů, rodinnou anamnézu nefrolitiázy a hyperkalciurii (viz níže - Metabolická acidóza a následky). Žádný z těchto rizikových faktorů nemůže spolehlivě předpovídat vznik kamenů během léčby topiramátem. Zvýšené riziko je u pacientů užívajících ještě další léčivé přípravky se vztahem k nefrolitiáze.

Snížená funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) je nutno podávat topiramát s opatrností, protože plazmatická i renální clearance topiramátu jsou sníženy. Doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou uvedena v bodu 4.2

Snížené jaterní funkce

U pacientů s poruchou funkce jater by měl být topiramát podáván s opatrností, protože by mohla být clearance topiramátu snížena.

Akutní myopie a syndrom sekundárního glaukomu s uzavřeným úhlem

U pacientů léčených topiramátem byl hlášen syndrom akutní myopie provázené sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. K symptomům patří náhlé snížení zrakové ostrosti a/nebo bolest očí. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat některé nebo všechny z následujících: myopii, mydriázu, změlčení přední komory oční, hyperemii (zarudnutí oka) odchlípení cévnatky, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, makulární strie a zvýšení nitroočního tlaku. Tento syndrom zřejmě souvisí se supraciliární efuzí a výsledným posunutím čočky a duhovky směrem dopředu a se sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky se obvykle dostaví do 1 měsíce po zahájení léčby topiramátem. Na rozdíl od primárního glaukomu s uzavřeným úhlem, který je vzácný u lidí mladších 40 let, byl sekundární glaukom s uzavřeným úhlem v souvislosti s léčbou topiramátem hlášen u pediatrických i dospělých pacientů.

Léčba spočívá v co nejrychlejší ukončení užívání topiramátu ošetřujícím lékařem a zavedení příslušných opatření ke snížení nitroočního tlaku. Tato opatření většinou vedou ke snížení nitroočního tlaku.

Zvýšený nitrooční tlak jakékoli etiologie, není-li léčen, může mít závažné následky včetně trvalé ztráty zraku.

U pacientů s poruchou zraku v anamnéze je třeba rozhodnout, zda je léčba topiramátem vhodná.

Vady zorného pole

U pacientů užívajících topiramát byly hlášeny vady zorného pole, které nesouvisely se zvýšeným nitroočním tlakem. V klinických hodnoceních byla většina těchto příhod vratná po vysazení topiramátu. Jestliže se kdykoli během léčby topiramátem objeví vady v zorném poli, je třeba zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

Metabolická acidóza a následky

Hyperchloremická metabolická acidóza bez anionové mezery (tzn. snížený sérový bikarbonát pod normální referenční rozmezí s chyběním respirační alkalózy) je spojována s léčbou topiramátem.

Tento pokles sérového bikarbonátu je důsledkem inhibičního vlivu topiramátu na renální karboanhydrázu. Obecně se snížení bikarbonátu objevuje u léčby časně, i když se může objevit také kdykoliv v průběhu léčby. Tyto poklesy jsou obvykle mírné až střední (průměrný pokles je 4 mmol/l v dávkách 100 mg/den nebo vyšších u dospělých a asi 6 mg/kg/den u pediatrických pacientů). Vzácně se u pacientů objevovaly poklesy hodnot pod 10 mmol/l. Stavby nebo terapie, které predisponují k acidóze (jako je choroba ledvin, těžká respirační porucha, status epilepticus, průjem, operace, ketogenní dieta nebo určité léčivé přípravky) mohou být aditivní k účinkům topiramátu na snížení bikarbonátu.

Chronická neléčená metabolická acidóza zvyšuje riziko nefrolitiázy a nefrokalcinózy a může potenciálně vést k osteopenii (viz výše - Nefrolitiáza).

Chronická metabolická acidóza může u pediatrických pacientů snižovat rychlost růstu. Účinek topiramátu na další kostní defekty nebyl v dospělé populaci systematicky studován. Byla provedena jednorozhodná otevřená studie u pediatrických pacientů ve věku 6 až 15 let (viz bod 5.1).

V závislosti na základním onemocnění je během terapie topiramátem doporučeno odpovídající vyšetření, včetně hladin sérových bikarbonátů. Hladinu uhličitánů v séru se zejména doporučuje změřit v případě výskytu příznaků (například Kussmaulova hlubokého dýchání, dušnosti, anorexie, nevolnosti, zvracení, nadměrné únavy, tachykardie nebo srdeční arytmie) naznačujících metabolickou acidózu. Pokud se vyvine metabolická acidóza a pokud přetrvává, je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby topiramátem (s postupným snižováním dávky).

Topiramát je nutno užívat s opatrností u pacientů se sklonem k metabolické acidóze nebo u pacientů léčených přípravky, které mohou metabolickou acidózu vyvolávat.

Zhoršení kognitivních funkcí

Zhoršení kognitivních funkcí u pacientů s epilepsií způsobuje několik různých faktorů včetně etiologie choroby, vlastní epilepsie nebo její léčby. V literatuře jsou uvedeny případy zhoršení kognitivních funkcí dospělých epileptiků léčených topiramátem, které vyžadovalo snížení dávky nebo úplné přerušování léčby. Studie dopadů léčby na kognitivní schopnosti dětí léčených topiramátem jsou však nedostatečné a tento účinek léku na dětské pacienty musí být ještě předmětem dalšího zkoumání.

Hyperamonémie a encefalopatie

Během léčby topiramátem byly hlášeny případy hyperamonémie s projevy nebo bez projevů encefalopatie (viz bod 4.8). Riziko hyperamonémie se u topiramátu jeví jako závislé na dávce. Hyperamonémie byla hlášena častěji, pokud byl topiramát užíván současně s kyselinou valproovou (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých dojde ke vzniku nevysvětlitelné letargie nebo změně mentálního stavu související s monoterapií nebo přídatnou terapií topiramátem, je doporučeno zvážit hyperamonemickou encefalopatii a stanovit sérové hladiny amoniaku.

Nutriční doplněk

U některých pacientů může během léčby topiramátem dojít ke snižování tělesné hmotnosti. Doporučuje se, aby u pacientů léčených topiramátem byl úbytek tělesné hmotnosti monitorován. Pacientům se snižující se hmotností během užívání topiramátu může být podán dietní doplněk nebo zvýšen příjem potravy.

Intolerance laktosy

Přípravek Topimark obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek používat.

(pouze pro přípravek Topimark 50 mg potahované tablety)

Tento produkt obsahuje barvivo hlinitý lak oranžové žluti. To může způsobit alergické reakce.

Lahvičky obsahují nádobku s vysoušedlem. Ta se nesmí polykat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky topiramátu na jiná antiepileptika

Přidání topiramátu k jiným antiepileptikům (fenytoin, karbamazepin, valproová kyselina, fenobarbital, primidon) nemá žádný účinek na jejich plazmatické koncentrace v ustáleném stavu, s výjimkou ojedinělých případů, u kterých přidání topiramátu k fenytoinu může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu. Příčinou je možná inhibice polymorfni izofomy specifického enzymu (CYP2C19). U každého pacienta léčeného fenytoinem by proto při klinických projevech nebo příznacích toxicity měly být monitorovány hladiny fenytoinu.

Hodnocení farmakokinetických interakcí pacientů trpících epilepsií naznačuje, že přidání topiramátu v dávkách 100 - 400 mg/den k léčbě lamotriginem neovlivňuje plazmatické koncentrace lamotriginu v rovnovážném stavu. Rovněž během vysazování nebo po ukončení léčby lamotriginem (průměrná dávka 327 mg/den) nedošlo k žádným změnám plazmatických koncentrací topiramátu v rovnovážném stavu.

Topiramát inhibuje enzym CYP2C19 a může interferovat s jinými látkami, které jsou metabolizovány tímto enzymem (např. diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol).

Účinky jiných antiepileptik na topiramát

Fenytoin a karbamazepin snižují plazmatické koncentrace topiramátu. Přidání nebo vysazení fenytoinu nebo karbamazepinu při podávání topiramátu může vyžadovat úpravu dávky topiramátu. To by mělo být provedeno titrací do klinického účinku.

Přidání nebo vysazení valproové kyseliny nevede ke klinicky významným změnám plazmatických koncentrací topiramátu, a proto neopodstatňuje úpravu dávky topiramátu.

Výsledky těchto interakcí jsou shrnuty níže:

Souběžně podané AED	Koncentrace AED	Koncentrace topiramátu
Fenytoin	↔**	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproová kyselina	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS
↔	=	Žádný vliv na plazmatickou koncentraci (≅ 15% změna)
**	=	Plazmatické koncentrace se u některých pacientů zvýšily.
↓	=	Plazmatické koncentrace se snížily.

NS	=	Nebylo studováno.
AED	=	Antiepileptikum

Další lékové interakce

Digoxin: Ve studii s jednou dávkou se plocha sérového digoxinu pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) snížila o 12 % v důsledku souběžného podávání topiramátu. Klinický význam tohoto pozorování nebyl stanoven. Po přidání topiramátu nebo jeho vysazení u pacientů léčených digoxinem je třeba dbát zvláštní pozornosti na rutinní monitorování sérového digoxinu.

CNS depresiva: Souběžné podávání topiramátu a alkoholu nebo jiných centrálně tlumivých přípravků nebylo v klinických studiích hodnoceno. Současné užívání topiramátu s alkoholem nebo jinými centrálně tlumivými přípravky se nedoporučuje.

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)

Při podávání topiramátu s třezalkou tečkovanou může dojít ke snížení plazmatických koncentrací vedoucí ke ztrátě účinnosti. Klinické studie posuzující tuto potenciální interakci nebyly provedeny.

Systémová hormonální antikoncepce:

Ve farmakokinetické interakční studii na zdravých dobrovolnících se souběžně podávanou kombinací perorálních antikoncepčních přípravků obsahující 1 mg norethindronu (NET) s 35 µg ethinylestradiolu (EE) nebyl topiramát podáván při absenci jiné medikace v dávkách 50-200 mg/den spojen se statisticky významnými změnami v průměrné expozici (AUC) některé ze složek perorální antikoncepce. V jiné studii byla expozice EE statisticky významně snížena u dávek 200, 400 a 800 mg/den (18 %, 21 %, resp. 30 %) po podání jako adjuvantní léčba epilepsie u pacientek užívajících valproovou kyselinu. V obou studiích neovlivnil topiramát (v dávce 50-200 mg/den u zdravých dobrovolnic a 200 až 800 mg/den u pacientek s epilepsií) významně expozici NET. I když došlo k na dávce závislému poklesu expozice EE pro dávky mezi 200-800 mg/den (u pacientek s epilepsií), nedošlo k žádné významné na dávce závislé změně expozice EE pro dávky 50-200 mg/den (u zdravých dobrovolnic). Klinický význam pozorovaných změn není znám. U pacientek užívajících s přípravkem Topimark systémovou hormonální antikoncepci je třeba vzít v úvahu možnost snížení antikoncepčního účinku a zvýšení výskytu krvácení z průniku. Pacientky mají být požádány, aby hlásily jakoukoli změnu ve výskytu krvácení. Účinnost antikoncepce může být snížena i při absenci krvácení z průniku. Ženám užívajícím systémovou hormonální antikoncepci je třeba doporučit, aby používaly také bariérovou metodu.

Lithium: U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno snížení (18 % AUC) systémové expozice lithia při současném podání topiramátu v dávce 200 mg/den. U pacientů s bipolární poruchou nebyla při léčbě topiramátem v dávkách 200 mg/den ovlivněna farmakokinetika lithia, bylo však pozorováno zvýšení systémové expozice (26 % AUC) po podání topiramátu v dávkách do 600 mg/den. Hladiny lithia by měly být při současném podávání s topiramátem monitorovány.

Risperidon: Studie lékových interakcí při jednorázovém podání zdravým dobrovolníkům a opakovaném podání pacientům s bipolární poruchou prokázaly podobné výsledky. Pokud byl risperidon podáván souběžně s topiramátem s narůstajícími dávkami 100, 250 a 400 mg/den, došlo k redukci systémové expozice risperidonu (podaném v dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg/den) (16 % a 33 % pro AUC ustáleného stavu při dávkách 250, resp. 400 mg/den). Rozdíly v AUC pro celkovou účinnou frakci však nebyly u léčby samotným risperidonem a kombinovanou léčbou s topiramátem statisticky významné. Minimální změny byly pozorovány u farmakokinetiky celkové účinné frakce (risperidon + 9-hydroxyrisperidonem) a žádné změny pro 9-hydroxyrisperidon. Nevyskytly se žádné y významné změny systémové expozice celkové účinné frakce risperidonu nebo topiramátu.

Byl-li topiramát přidán ke stávající léčbě risperidonem (1 – 6 mg/den), byly nežádoucí účinky hlášeny častěji (90 % oproti 54 %) než před přidáním topiramátu (250 – 400 mg/den). Nejčastěji hlášenými

nežádoucími účinky při přidání topiramátu k léčbě risperidonem byly somnolence (27 %, resp. 12 %), parestézie (22 %, resp. 0 %) a nevolnost (18 %, resp. 9 %).

Hydrochlorothiazid (HCTZ): V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika HCTZ (25 mg každých 24 hod) a topiramátu (96 mg každých 12 hod) v rovnovážném stavu po samostatném i při současném podání. Při přidání HCTZ k topiramátu došlo ke zvýšení C_{max} topiramátu o 27 % a ke zvýšení AUC o 29 %. Klinický význam těchto změn není znám. Přidání HCTZ k léčbě topiramátem může vyžadovat úpravu dávky topiramátu. Farmakokinetika HCTZ v rovnovážném stavu nebyla současným podáním topiramátu významně ovlivněna. Klinické laboratorní výsledky ukazují na snížení sérové hladiny draslíku po podání topiramátu nebo HCTZ, které bylo vyšší při současném podání HCTZ a topiramátu.

Metformin: V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika metforminu a topiramátu v rovnovážném stavu po podání metforminu samostatně i v kombinaci s topiramátem. Z výsledků této studie vyplývá, že při současném podání metforminu a topiramátu byla střední C_{max} metforminu zvýšena o 18 % a střední $AUC_{0-12hod}$ o 25 %, zatímco střední CL/F byla snížena o 20 %. Topiramát neovlivňoval t_{max} metforminu. Klinický význam účinku topiramátu na farmakokinetiku metforminu není zřejmý. Perorální plazmatická clearance topiramátu se při současném podání metforminu zdá být snížena. Rozsah změny clearance není znám. Klinický význam účinku metforminu na farmakokinetiku topiramátu není zřejmý.

Pokud je v průběhu léčby metforminem zahájena nebo ukončena léčba přípravkem Topamarkem, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost rutinním kontrolám kompenzace diabetu.

Pioglitazon: V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika pioglitazonu a topiramátu v rovnovážném stavu po podání pioglitazonu samostatně i v kombinaci s topiramátem.

Bylo shledáno 15% snížení $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazonu bez ovlivnění $C_{max,ss}$. Tento údaj nebyl statisticky významný. Dále bylo zaznamenáno 13% a 16% snížení $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktivního hydroxymetabolitu a 60% snížení $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktivního keto-metabolitu. Klinický význam těchto výsledků není znám.

Je-li Topamark přidáván k léčbě pioglitazonem nebo pioglitazon k léčbě přípravkem Topamarkem, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost rutinním kontrolám kompenzace diabetu.

Glibenklamid: V interakční studii u pacientů s diabetem typu 2 byla hodnocena farmakokinetika glibenklamidu (5 mg/den) v rovnovážném stavu podávaného samostatně a současně s topiramátem (150 mg/den). Při současném podávání s topiramátem došlo k 25% snížení AUC_{24} glibenklamidu. Systémová expozice aktivnímu metabolitu 4-trans-hydroxy-glibenklamidu (M1) byla snížena o 13 % a 3-cis-hydroxy-glibenklamidu (M2) o 15 %. Farmakokinetika topiramátu v rovnovážném stavu nebyla současným podáním glibenklamidu ovlivněna.

Pokud je léčba topiramátem doplněna glibenklamidem nebo je-li glibenklamid přidán k léčbě topiramátem, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost rutinním kontrolám kompenzace diabetu.

Další formy interakcí

Léky predisponující k nefrolitiáze: Topiramát, pokud byl použit spolu s jinými léky predisponujícími k nefrolitiáze, může zvýšit riziko nefrolitiázy. Při použití topiramátu je třeba se látkám, jako jsou tyto, vyhýbat, protože mohou vytvářet fyziologické prostředí, které zvyšuje riziko vzniku ledvinových kamenů.

Kyselina valproová: Současné podávání topiramátu a kyseliny valproové bylo u pacientů, kteří snášeli oba léčivé přípravky jednotlivě, spojováno s hyperamonemií s projevy nebo bez projevů encefalopatie. Ve většině případů známky a příznaky vymizely s vysazením jednoho z léčivých přípravků (viz bod 4.4 a bod 4.8). Tento nežádoucí účinek nepatří k farmakokinetickým interakcím.

Hypotermie, definovaná jako nezamýšlený pokles tělesné teploty na $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, byla hlášena v souvislosti se současným užíváním topiramátu a kyseliny valproové jak s přítomností hyperamonemie tak bez hyperamonemie. K tomuto nežádoucímu účinku může u pacientů užívajících současně topiramát a valproát dojít po zahájení léčby topiramátem nebo po zvýšení denní dávky topiramátu.

Warfarin

U pacientů léčených topiramátem v kombinaci s warfarinem bylo hlášeno snížení protrombinového času / mezinárodního normalizovaného poměru (PT / INR). Proto by měl být u pacientů současně léčených topiramátem a warfarinem INR pečlivě sledován.

Další farmakokinetické lékové interakční studie

Pro hodnocení potenciální farmakokinetické lékové interakce mezi topiramátem a jinými léky byly provedeny klinické studie. Změny v C_{\max} nebo AUC jako důsledku interakcí jsou shrnuty níže. Druhý sloupec (koncentrace souběžného léku) popisuje, co se stane s koncentrací souběžného léku uvedenou v prvním sloupci, je-li přidán topiramát. Třetí sloupec (koncentrace topiramátu) popisuje, jak souběžné podávání léku uvedeného v prvním sloupci modifikuje koncentraci topiramátu.

Souhrn výsledků z dalších klinických farmakokinetických lékových interakčních studií		
Souběžně podávaný lék	Koncentrace souběžně podávaného léku ^a	Koncentrace topiramátu ^a
Amitriptylin	↔ 20% vzestup C_{\max} a AUC metabolitu nortriptylinu	NS
Dihydroergotamin (perorální a subkutánní)	↔	↔
Haloperidol	↔ 31% vzestup AUC redukovaného metabolitu	NS
Propranolol	↔ 17% zvýšení C_{\max} pro 4-OH-propranolol (TPM 50 mg po 12 hod)	9% a 16% zvýšení C_{\max} , 9% a 17% zvýšení AUC (40 a 80 mg propranolol po 12 hod)
Sumatriptan (perorální a subkutánní)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% snížení AUC diltiazemu a 18% snížení DEA a ↔ DEM*	20% zvýšení AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% zvýšení AUC (topiramát 50 mg/12 hod) ^b	↔

^a hodnoty v % jsou změny v průměrné léčebné C_{\max} nebo AUC oproti monoterapii

↔ = Žádný vliv na C_{\max} a AUC ($\leq 15\%$ změna) výchozí sloučeniny

NS = Nebylo studováno.

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

^b AUC flunarizinu se zvyšuje o 14 % u subjektů užívajících flunarizin samostatně. Zvýšení expozice může být přičítáno akumulaci během dosažení rovnovážného stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Rizika spojená s epilepsií a antiepileptiky obecně

Ženám ve fertilním věku, a zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám, má být poskytnuto odborné poradenství ohledně možných rizik pro plod způsobených jak epileptickými záchvaty, tak léčbou antiepileptiky. Potřeba léčby antiepileptiky má být znovu přehodnocena, pokud žena plánuje otěhotnět. U žen léčených kvůli epilepsii je třeba se vyvarovat náhlého přerušení léčby antiepileptiky, protože to může vést k průlomovým záchvatům (breakthrough seizures), které mohou mít závažné následky pro ženu i plod. Pokud je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky může být v závislosti na přidružených antiepilepticích spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Riziko související s topiramátem

Topiramát je teratogenní u myší, potkanů a králíků (viz bod 5.3). U potkanů topiramát prochází placentární bariérou.

U člověka topiramát prochází placentou a podobné koncentrace byly zaznamenány v pupečnickové a mateřské krvi.

Klinické údaje z těhotenských registrů ukazují, že děti vystavené *in utero* monoterapii topiramátem mají:

Závažné vrozené malformace a růstovou restrikcí plodu.

- Zvýšené riziko vrozených malformací (zejména rozštěpu rtu/patra, hypospadiie a anomálií různých tělesných systémů) po expozici během prvního trimestru. Údaje ze Severoamerického těhotenského registru žen užívajících antiepileptika (North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry) u monoterapie topiramátem ukázaly přibližně trojnásobně vyšší výskyt závažných vrozených malformací (4,3 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (1,4 %). Údaje z observační studie z populačních registrů ze skandinávských zemí ukázaly 2- až 3násobně vyšší prevalenci závažných vrozených malformací (až 9,5 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (3,0 %). Kromě toho údaje z jiných studií naznačují, že ve srovnání s monoterapií existuje zvýšené riziko teratogenních účinků spojených s užíváním antiepileptik v kombinované léčbě. Bylo hlášeno, že riziko je závislé na dávce; účinky byly pozorovány u všech dávek. U žen léčených topiramátem, které měly dítě s vrozenou malformací, se zdá, že při expozici topiramátu existuje zvýšené riziko malformací v následujících těhotenstvích.
- Vyšší výskyt nízké porodní hmotnosti (<2500 gramů) ve srovnání s referenční skupinou.
- Zvýšená prevalence malého vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku (SGA, small for gestational age; definováno jako porodní hmotnost pod 10. percentilem korigovaným na gestační věk, stratifikováno podle pohlaví). V Severoamerickém těhotenském registru žen užívajících antiepileptika bylo riziko SGA u dětí žen, které byly léčeny topiramátem, 18 % ve srovnání s 5 % u dětí žen bez epilepsie, které antiepileptika neužívaly. Dlouhodobé důsledky nálezů SGA nebylo možné určit.

Neurovývojové poruchy

- Údaje ze dvou observačních studií z populačních registrů provedených v převážně stejném souboru dat ze skandinávských zemí naznačují, že u téměř 300 dětí matek s epilepsií, které byly *in utero* vystaveny topiramátu, může být 2- až 3násobně vyšší výskyt poruch autistického spektra, mentálního postižení nebo poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny antiepileptikům. Třetí observační kohortová studie z USA neprokázala zvýšený kumulativní výskyt těchto následků do 8 let věku u přibližně 1000 dětí matek s epilepsií vystavených topiramátu *in utero* ve srovnání s dětmi matek s epilepsií, které nebyly vystaveny antiepileptikům.

Indikace epilepsie

- Topiramát je kontraindikován v těhotenství, pokud existuje vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.4).
- Žena musí být plně informována o rizicích užívání topiramátu v průběhu těhotenství a musí jim rozumět. To zahrnuje i diskusi o rizicích nekontrolované epilepsie pro těhotenství.
- Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba se snažit o převedení na vhodnou alternativní léčbu ještě před vysazením antikoncepce.
- Pokud žena otěhotní během užívání topiramátu, má být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby přehodnotil léčbu topiramátem a zvážil alternativní možnosti léčby.
- Pokud je topiramát užíván v průběhu těhotenství, má být pacientka odeslána ke specialistovi k posouzení a poradenství ohledně exponovaného těhotenství. Je třeba provádět pečlivé prenatální sledování.

Indikace profylaxe migrény

Topiramát je kontraindikován v těhotenství (viz body 4.3 a 4.5).

Ženy ve fertilním věku (všechny indikace)

Topiramát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci. Jedinou výjimkou jsou ženy s epilepsií, pro které neexistuje vhodná alternativa, ale které plánují těhotenství a jsou plně informovány o rizicích užívání topiramátu v průběhu těhotenství (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

Během léčby a po dobu nejméně 4 týdnů po ukončení léčby přípravkem Topimark má být používána nejméně jedna vysoce účinná metoda antikoncepce (např. nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U žen ve fertilním věku je třeba zvážit alternativní terapeutické možnosti.

Před zahájením léčby topiramátem je třeba u žen ve fertilním věku provést těhotenský test.

Pacientka musí být plně informována a musí rozumět rizikům spojeným s užíváním topiramátu v průběhu těhotenství. To zahrnuje nutnost konzultace se specialistou, pokud žena plánuje otěhotnět, a nutnost rychlého kontaktu se specialistou, pokud žena otěhotní nebo se domnívá, že může být těhotná, a užívá topiramát.

U žen s epilepsií je třeba vzít v úvahu také rizika nekontrolované epilepsie pro těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Dívky (viz bod 4.4).

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování topiramátu do mléka. Vylučování topiramátu do mateřského mléka nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Omezené údaje od pacientek svědčí o značném vylučování topiramátu do mateřského mléka. Účinky, které byly pozorovány u kojených novorozenců / kojenců léčených matek, zahrnují průjem, ospalost, podrážděnost a nedostatečný přírůstek hmotnosti. Proto je třeba rozhodnout, zda kojení pozastavit nebo přerušit / zdržet se léčby

topiramátem, a to s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby topiramátem pro ženy (viz bod 4.4).

Fertilita

Studie na zvířatech nepotvrdily, že by topiramát negativně ovlivňoval fertilitu (viz bod 5.3). Vliv topiramátu na fertilitu nebyl u lidí stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Topiramát má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Topiramát působí na centrální nervový systém a může způsobovat ospalost, závratě nebo další podobné příznaky. Rovněž může způsobovat zrakové poruchy a/nebo rozmazané vidění. Tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné u pacientů, kteří řídí vozidlo nebo obsluhují stroje, zejména do doby, dokud pacient nezjistí, jak na něj tento léčivý přípravek účinkuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost topiramátu byla vyhodnocena z databáze klinických studií, která zahrnovala 4 111 pacientů (3 182 užívajících topiramát a 929 užívajících placebo); tito pacienti se účastnili 20 dvojitě zaslepených studií. Dalších 2 847 pacientů se účastnilo 34 otevřených klinických studií s topiramátem v doplňkové léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických křečí, parciálních záchvatů, záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem, v monoterapii nově nebo nedávno diagnostikované epilepsie nebo v profylaxi migrény. Většinou byly nežádoucí účinky mírné nebo středně závažné. Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích a během post-marketingového sledování (označeno „*“) jsou uvedeny podle výskytu v klinických studiích v Tabulce 1 s těmito četnostmi:

Velmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté $\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$

Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované ve dvojitě zaslepených kontrolovaných studiích s topiramátem nejméně v 1 indikaci s výskytem $> 5\%$ a vyšším než bylo u placebo) zahrnují: anorexii, snížení chuti k jídlu, bradyfrenii, depresi, potíže s vyjadřováním, insomnii, abnormální koordinaci, poruchu pozornosti, závratě, dysartrii, dysgeuzii, hypestézii, letargii, poruchu paměti, nystagmus, parestézii, somnolenci, tremor, diplopii, rozmazané vidění, průjem, nevolnost, únavu, podrážděnost a snížení tělesné hmotnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky topiramátu					
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Nazofaryngitida *				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, eozinofilie	Neutropenie*	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			Alergický otok*
Poruchy metabolismu a		Anorexie, snížení chuti k jídlu	Metabolická acidóza,	Hyperchloremická acidóza,	

výživy			hypokalemie, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie	hyperamonémie *, hyperamonemická encefalopatie*	
Psychiatrické poruchy	Deprese	Bradyfrenie, insomnie, problém s vyjadřováním, úzkost, stav zmatenosti, dezorientace, agresivita, změna nálady, agitovanost, časté střídání nálad, depresivní nálada, vztek, abnormální chování	Sebevražedné představy, sebevražedné pokusy, halucinace, psychotická porucha, sluchové halucinace, zrakové halucinace, apatie, nedostatek spontánní řeči, porucha spánku, afektivní labilita, snížení libida, neklid, pláč, dysfemie, euforická nálada, paranoia, perseverace, ataky paniky, lítostivost, porucha čtení, časná insomnie, plochá afektivita, abnormální myšlení, ztráta libida, lhostejnost, střední insomnie, nesoustředěnost, brzké ranní probouzení, panická reakce, povznesená nálada	Mánie, panická porucha, pocit beznaděje*, hypománie	
Poruchy nervového systému	Parestézie, somnolence, závratě	Porucha pozornosti, porucha paměti, amnézie, kognitivní porucha, mentální porucha, porucha psychomotorických dovedností, konvulze, abnormální koordinace, tremor, letargie, hypestézie, nystagmus, dysgeuzie,	Snížená úroveň vědomí, konvulze typu grand mal, defekt zorného pole, komplexní parciální záchvat, porucha řeči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, senzorická porucha, slinění, hypersomnie, afázie, opakovaná řeč, hypokineze, dyskineze,	Apraxie, cirkadiánní porucha spánkového rytmu, hyperestézie, hyposmie, anosmie, esenciální tremor, akineze, neodpovídání na podněty	

		porucha rovnováhy, dysartrie, intenční tremor, sedace	posturální závratě, špatná kvalita spánku, pocit pálení, ztráta senzitivity, parosmie, cerebelární syndrom, dysestézie, hypogeuzie, stupor, nemotornost, aura, ageuzie, dysgrafie, dysfázie, periferní neuropatie, presynkopa, dystonie, mravenčení		
Poruchy oka		Rozmazané vidění, diplopie, porucha zraku	Snížení zrakové ostrosti, skotom, myopie*, abnormální pocit v oku*, suché oko, fotofobie, blefarospasmus, zvýšená tvorba slz, fotopsie, mydriáza, presbyopie	Jednostranná slepota, přechodná slepota, glaukom, porucha akomodace, změna hloubky vidění, mihotavý skotom, otok očních víček*, noční slepota, amblyopie	Glaukom s uzavřeným úhlem*, makulopatie*, porucha hybnosti oka*, otok spojivky*, uveitida
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, tinitus, bolest ucha	Hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, špatný pocit v uchu, porucha sluchu		
Srdeční poruchy			Bradykardie, sinová bradykardie, palpitace		
Cévní poruchy			Hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly, návaly horka	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, epistaxe, kongesce nosní sliznice, rinorea, kašel	Námahová dušnost, hypersekrece v paranazálních dutinách, dysfonie		
Gastrointestinální	Nevolnost,	Zvracení, zácpa,	Pankreatitida,		

poruchy	průjem	bolest v horní části břicha, dyspepsie, bolest břicha, sucho v ústech, žaludeční dyskomfort, orální parestézie, gastritida, břišní dyskomfort	flatulence, gastroesofageální reflux, bolest v podbřišku, orální hypestézie, krvácení dásní, distenze břicha, dyskomfort v epigastriu, citlivost břicha, hypersekrece slin, bolest úst, zápach dechu, glosodynie		
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida, jaterní selhání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, vyrážka, pruritus	Anhidróza, hypestézie obličeje, kopřivka, erytém, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, změna zbarvení pokožky, alergická dermatitida, otok obličeje	Stevensův-Johnsonův syndrom*, erythema multiforme*, abnormální zápach kůže, periorbitální otok*, lokalizovaná kopřivka	Toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, svalový spasmus, myalgie, svalové záškuby, svalová slabost, muskuloskeletální bolest na hrudi	Otok kloubů*, muskuloskeletální ztuhlost, bolest ve slabínách, svalová únava	Bolest končetin*	
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, polakisurie, dysurie, nefrokalcinóza*	Močové kameny, inkontinence moči, hematurie, inkontinence, nucení na močení, renální kolika, bolest ledvin	Ureterální kameny, renální tubulární acidóza*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erekttilní dysfunkce, sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Pyrexie, astenie, podrážděnost, porucha chůze, abnormální pocit, malátnost	Hypertermie, žízeň, onemocnění podobné chřipce*, stagnace, chlad končetin, pocit	Otok obličeje,	

			opilsti, pocit roztřesenosti		
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti*	Přítomnost krystalů v moči, abnormální test chůze po čáře, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení jaterních enzymů	Snížení hladiny bikarbonátu v krvi	
Sociální okolnosti			Narušená schopnost učení		

* Identifikováno jako nežádoucí účinek ze spontánních post-marketingových hlášení. Frekvence byla vypočítána na základě výskytu v klinických studiích nebo byla vypočtena, pokud se událost v klinických údajích nevyskytla.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky hlášené u dětí častěji (≥ 2 násobně) než u dospělých ve dvojitě zaslepených studiích jsou:

- Snížení chuti k jídlu
- Zvýšení chuti k jídlu
- Hyperchloremická acidóza
- Hypokalemie
- Abnormální chování
- Agrese
- Apatie
- Problémy s usínáním
- Sebevražedné myšlenky
- Porucha pozornosti
- Letargie
- Cirkadiální poruchy spánkového rytmu
- Špatná kvalita spánku
- Zvýšená tvorba slz
- Sinusová bradykardie
- Abnormální pocit
- Porucha chůze.

Nežádoucí účinky hlášené u dětí a nikoli u dospělých ve dvojitě zaslepených studiích jsou:

- Eozinofilie
- Psychomotorická hyperaktivita
- Vertigo
- Zvracení
- Hypertermie
- Pyrexie
- Zhoršená schopnost učení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Príznaky a symptomy

Bylo hlášeno předávkování topiramátem. Příznaky zahrnovaly křeče, ospalost, poruchy řeči, rozmazané vidění, diplopii, poruchu koncentrace, letargii, abnormální koordinaci, stupor, hypotenzi, bolesti břicha, agitovanost, závratě a deprese. Klinické důsledky nebyly ve většině případů závažné, ale po předávkování několika léčivými přípravky, mezi nimiž byl topiramát, byly hlášeny případy úmrtí. Předávkování topiramátem může způsobit závažnou metabolickou acidózu (viz bod 4.4).

Léčba

V případě předávkování má být podávání topiramátu přerušeno a má být podávána obecná podpůrná léčba, dokud nebude snížena nebo odstraněna klinická toxicita. Pacient má být dostatečně zavodněn. Účinným prostředkem eliminace topiramátu z organismu je hemodialýza. Mohou být přijata další opatření dle uvážení lékaře.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika

ATC kód: N03AX11

Topiramát je klasifikován jako sulfamátem substituovaný monosacharid. Přesný mechanismus, jakým topiramát dosahuje antikonvulzivního účinku a účinku v profylaxi migrény, není znám. V elektrofyziologických a biochemických studiích na tkáňových kulturách neuronů byly identifikovány tři vlastnosti, které mohou přispívat k antiepileptickému účinku topiramátu.

Akční potenciály opakovaně získané dlouhodobou depolarizací neuronů byly topiramátem blokovány v závislosti na čase, což by mohlo svědčit o blokádě sodíkového kanálu v závislosti na jeho stavu. Topiramát dále zvyšuje frekvenci, ve které γ -aminobutyryát (GABA) aktivuje GABA_A receptory, a zvyšuje tak schopnost GABA indukovat vstup chloridových iontů do neuronů. Toto zjištění ukazuje na potenciaci aktivity tohoto inhibičního neurotransmiteru topiramátem.

Tento účinek nebyl blokován flumazenilem, antagonistou benzodiazepinu, po podání topiramátu nedocházelo k prodloužení doby otevření kanálu, což odlišuje topiramát od barbiturátů, které modulují GABA_A receptory.

Vzhledem k výrazné odlišnosti antiepileptického profilu topiramátu a benzodiazepinů je topiramát schopen modulovat subtyp GABA_A receptoru necitlivého k benzodiazepinům. Topiramát antagonizuje schopnost kainátu aktivovat subtyp kainát/AMPA (kyselina α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionová) excitačního glutamátového receptoru, nemá však žádný zjevný účinek na aktivitu N-methyl-D-aspartátu (NMDA) na NMDA receptorovém subtypu. Tyto účinky topiramátu jsou závislé na koncentraci v rozmezí od 1 do 200 μ mol, s minimální účinností pozorovanou v koncentracích 1 až 10 μ mol.

Topiramát inhibuje kromě toho i některé izoenzymy karboanhydrázy. Tento farmakologický účinek je mnohem slabší než analogický účinek acetazolamidu, známého inhibitoru karboanhydrázy, a není považován za zásadní složku antiepileptického účinku topiramátu.

Ve studiích na zvířatech byl antikonvulzivní účinek topiramátu prokázán při velkých záchvatech vyvolaných elektrošokem u myši a potkanů a topiramát byl účinný v modelech epilepsie na hlodavcích včetně tonických záchvatů a záchvatů typu absence u spontánně epileptických potkanů a tonických a klonických záchvatů indukovaných u potkanů drážděním amygdaly nebo globální ischemií. Topiramát vykazuje pouze slabý účinek při blokadě klonických záchvatů indukovaných GABA_A receptorovým antagonistou pentylenetrazolem.

Zatímco po současném podávání topiramátu a karbamazepinu nebo fenobarbitalu byl u myši zaznamenán synergický antikonvulzivní účinek, po kombinaci s fenytoinem byl zaznamenán antikonvulzivní účinek aditivní. V přísně kontrolovaných doplňujících (add-on) studiích nebyla prokázána souvislost mezi plazmatickými koncentracemi topiramátu a jeho klinickou účinností. U lidí nebyl prokázán rozvoj tolerance.

Záchvaty typu absence

S dětmi ve věku 4–11 let byly provedeny dvě malé studie s jedním ramenem (CAPSS 326 a TOPAMAT ABS 001). Jedna zahrnovala 5 dětí a druhá 12 dětí, než byla předčasně ukončena kvůli nedostatečné terapeutické odpovědi. Dávky užití v těchto studiích byly až do přibližně 12 mg/kg ve studii TOPAMAT ABS 001 a ve studii CAPSS 326 buď 9 mg/kg/den nebo 400 mg/den, podle toho, co poskytlo nižší dávku. Tyto studie neposkytly dostatečný průkaz pro závěr týkající se účinnosti a bezpečnosti u pediatrické populace.

Monoterapie u pacientů ve věku 6 až 15 let s novou nebo nedávnou epilepsií

Byla provedena jednorozhodná otevřená studie u pediatrických pacientů ve věku 6 až 15 let zahrnující 63 subjektů s nedávným nebo novým nástupem epilepsie k posouzení účinků topiramátu (28 subjektů) v porovnání s levetiracetamem na růst, vývoj a mineralizaci kostí. V obou léčebných skupinách byl pozorován pokračující růst, ale skupina topiramátu vykazovala statisticky významné snížení průměrné roční změny tělesné hmotnosti a hustoty kostních minerálů ve srovnání se skupinou s levetiracetamem. Podobný trend byl také pozorován u výšky a rychlosti růstu, ale nebyl statisticky významný. Změny související s růstem nebyly klinicky významné ani neomezovaly léčbu. Nelze vyloučit jiné současně působící faktory

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V porovnání s jinými antiepileptiky vykazuje topiramát dlouhý plazmatický poločas, lineární farmakokinetiku, převážně renální clearance, absenci signifikantních vazeb na bílkoviny a nedostatek klinicky relevantních aktivních metabolitů.

Topiramát není silným enzymovým induktorem, může být užíván bez ohledu na příjem potravy a jeho plazmatické hladiny nemusejí být rutinně monitorovány. V klinických hodnoceních nebyl prokázán konzistentní vztah mezi plazmatickými koncentracemi a účinností nebo nežádoucími účinky.

Absorpce

Topiramát je rychle a dobře vstřebáván. Po perorálním podání dávky 100 mg dosáhne u zdravých subjektů střední plazmatická koncentrace vrcholu (C_{max}) 1,5 µg/ml během 2 až 3 hodin (t_{max}).

Studium zbytkové radioaktivity v moči prokázalo, že průměrný rozsah absorpce 100mg perorální dávky ¹⁴C-topiramátu představoval nejméně 81 %. Příjem potravy neměl na biologickou dostupnost topiramátu klinicky významný účinek.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny představuje zpravidla 13 až 17 %. Bylo sledováno vazebné místo s nízkou kapacitou pro topiramát na povrchu erytrocytů nebo v erytrocytech satureovatelné při plazmatických koncentracích vyšších než 4 µg/ml. Distribuční objem se měnil v opačném poměru k dávce. Průměrný zdánlivý distribuční objem se podařilo stanovit na 0,80 až 0,55 l/kg hmotnosti po jednotlivé dávce v rozpětí 100 až 1 200 mg. Byl zaznamenán vliv pohlaví na distribuční objem.

Hodnoty získané u žen představují přibližně 50 % hodnot mužů. To pravděpodobně souvisí s vyšším podílem tělesného tuku u pacientek a nemá klinický význam.

Biotransformace

Topiramát není u zdravých dobrovolníků extenzivně metabolizován (přibližně z 20 %). U pacientů léčených současně dalšími antiepileptiky patřícími ke známým enzymovým induktorům se může metabolismus zvýšit až na 50 %. Celkem se podařilo izolovat šest metabolitů vzniklých hydroxylací, hydrolýzou a glukuronidací, které byly izolovány, charakterizovány a identifikovány v lidské plazmě, moči a stolici. Každý z nich představuje méně než 3 % celkové radioaktivity po podání ¹⁴C-topiramátu. Dva metabolity, které si zachovaly podstatnou část struktury topiramátu, byly zkoumány, prokázaly však nízkou nebo nulovou antiepileptickou účinnost.

Eliminace

U lidí představují hlavní eliminační cestu nezměněného topiramátu a jeho metabolitů ledviny (nejméně 81 % dávky). Během čtyř dnů bylo do moče vyloučeno přibližně 66 % nezměněného ¹⁴C-topiramátu. Při užívání 50 mg a 100 mg topiramátu dvakrát denně byla průměrná renální clearance 18 ml/min u dávky 50 mg a 17 ml/min u dávky 100 mg. Byla zjištěna renální tubulární reabsorpce topiramátu. Toto zjištění se opírá o výsledky předklinických studií s potkany, kterým byl zároveň s topiramátem podáván probenecid, což významně zvýšilo renální clearance topiramátu. Všeobecně se plazmatická clearance u lidí pohybovala po perorálním podání mezi 20 až 30 ml/min.

Linearita/nelinearita

Topiramát vykazuje u různých osob malé rozdíly v plazmatických koncentracích, jeho farmakokinetika je proto snadno předvídatelná. Farmakokinetika topiramátu je lineární s plazmatickou clearance, která zůstává konstantní. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace se u zdravých osob po jednorázovém podání 100 až 400 mg topiramátu perorálně zvyšuje proporcionálně s dávkou. Pacienti s normálními ledvinovými funkcemi potřebují k navození rovnovážného stavu plazmatických koncentrací 4 až 8 dní. Průměrná C_{max} po opakovaném podání dvakrát denně perorálně v dávce 100 mg zdravým subjektům činí 6,76 µg/ml. Po opakovaném podání 50 a 100 mg topiramátu dvakrát denně činí průměrný eliminační poločas přibližně 21 hodin.

Užívání s jinými antiepileptiky

Opakované podávání 100 až 400 mg topiramátu 2x denně současně s fenytoinem nebo karbamazepinem zvyšuje plazmatické koncentrace topiramátu v závislosti na dávce.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická a renální clearance topiramátu se snižují u pacientů se středně závažně až závažně zhoršenou funkcí ledvin ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). U pacientů s poruchami funkce ledvin se proto při stejné dávce předpokládá vyšší rovnovážná plazmatická koncentrace než u jedinců s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou ledvin navíc trvá delší dobu dosažení rovnovážné koncentrace po každé dávce. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, se doporučuje poloviční obvyklá úvodní a udržovací dávka.

Topiramát se z plazmy efektivně odstraňuje hemodialýzou. Prodloužená doba hemodialýzy může způsobit pokles koncentrace topiramátu pod úroveň udržení terapeutického účinku. Aby se zabránilo rychlému poklesu plazmatické koncentrace topiramátu při hemodialýze, může být nutné podat dodatečnou dávku topiramátu. V úvahu by se měla vzít: 1) doba trvání dialýzy, 2) clearance dialyzačního systému a 3) efektivní renální clearance topiramátu u dialyzovaného pacienta.

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance topiramátu se snižuje průměrně o 26 % u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater. Proto by měl být topiramát podáván s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater.

Starší pacienti

U starších osob se plazmatická clearance topiramátu nemění, pokud však pacienti současně netrpí onemocněním ledvin.

Pediatrická populace (farmakokinetika u dětí do 12 let)

Farmakokinetika topiramátu je u dětí, podobně jako u doplňkové léčby dospělých, lineární, clearance nezávislá na dávce a rovnovážné plazmatické koncentrace rostou proporcionálně s dávkou. Děti však vykazují vyšší clearance a kratší eliminační poločas. Proto může být plazmatická koncentrace topiramátu téže dávky v mg/kg u dětí nižší než u dospělých. Stejně jako u dospělých antiepileptika působící jako inductory jaterních enzymů snižují rovnovážnou plazmatickou koncentraci topiramátu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích fertility nebyly u samců ani samic potkanů v dávkách až do 100 mg/kg/den pozorovány žádné vlivy na fertilitu, přestože maternální i paternální toxicita byla pozorována již při dávkách 8 mg/kg/den.

V předklinických studiích se ukázalo, že topiramát měl u studovaných druhů (myši, potkani a králíci) teratogenní účinek. U myši byly u dávky 500 mg/kg/den sníženy hmotnost plodů a skeletální osifikace ve shodě s maternální toxicitou. Celkové počty malformací plodu u myši byly zvýšeny pro všechny léčené skupiny (20, 100 a 500 mg/kg/den).

U potkanů byla už od dávky 20 mg/kg/den pozorována na dávce závislá maternální a embryo/fetální toxicita (snížení hmotnosti plodů a/nebo skeletální osifikace), dávky 400 mg/kg/den a vyšší měly teratogenní účinky (defekty končetin a prstů). U králíků byla na dávce závislá maternální toxicita pozorována již od dávky 10 mg/kg/den, embryo/fetální toxicita (zvýšená úmrtnost) již od dávky 35 mg/kg/den a dávka 120 mg/kg/den měla teratogenními účinky (malformace žeber a obratlů).

Teratogenní účinky pozorované u potkanů a králíků byly podobné účinkům pozorovaným u inhibitorů karboanhydrázy, které nebyly spojeny s malformacemi u člověka. Účinky na růst byly naznačeny také nižší porodní hmotností a hmotností během laktace u mláďat samic potkanů léčených 20 nebo 100 mg/kg/den během březosti a laktace. U potkanů přestupoval topiramát placentární bariéru.

U nedospělých potkanů vyústilo podávání topiramátu v dávce do 300 mg/kg/den během období vývoje odpovídajícího dětství a dospívání v toxicitu podobnou toxicitě u dospělých jedinců (snížení příjmu potravy se snížením přírůstku tělesné hmotnosti, centrolobulární hepatocelulární hypertrofie). Nebyl pozorován relevantní účinek na růst dlouhých kostí (tibie) nebo minerální kostní denzitu (femur), vývoj před odstavením, reprodukční vývoj, neurologický vývoj (včetně hodnocení paměti a učení), páření a plodnost nebo hysterotomní parametry.

V souboru *in vitro* a *in vivo* testů na mutagenitu nevykázal topiramát genotoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

- monohydrát laktosy
- mikrokrystalická celulóza
- předbobtnalý kukuřičný škrob
- sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
- magnesium-stearát

Potah tablety:

- hypromelosa
- makrogol 400
- polysorbát 80
- oxid titaničitý (E171)
- hlinitý lak oranžové žluti (E110) (pouze 50 mg)
- žlutý oxid železitý (E172) (pouze 50, 100 mg)
- červený oxid železitý (E172) (pouze 100 mg)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

HDPE lahvičky

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Al blistry

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Léčivý přípravek je k dostání v plastových HDPE plastových lahvičkách s pojistnými LDPE uzávěry obsahujícími 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 200 potahovaných tablet. Lahvička obsahuje vysoušedlo (nádobku se silikagelem).

Výrobek je také k dostání v blistrech z hliníkové fólie se 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 a 200 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Topimark 25 mg: 21/243/08-C

Topimark 50 mg: 21/244/08-C

Topimark 100 mg: 21/245/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 5. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 10. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 6. 2024