

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

Topimark 25 mg
Topimark 50 mg
Topimark 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITAVÍVNE ZLOŽENIE

Topimark 25 mg:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg topiramátu.
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 28,5 mg/filmom obalená tableta.

Topimark 50 mg:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg topiramátu.
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 57,0 mg/filmom obalená tableta a oranžová žltá 0,05 mg/filmom obalená tableta.

Topimark 100 mg:
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg topiramátu.
Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy 114,0 mg/filmom obalená tableta.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Topimark 25 mg sú okrúhle, biele, filmom obalené tablety, s písmenom 'G' vyrytým na jednej strane a číslom '25' na strane druhej.

Topimark 50 mg sú okrúhle, žlté, filmom obalené tablety, s písmenom 'G' vyrytým na jednej strane a číslom '50' na strane druhej.

Topimark 100 mg sú okrúhle, žlté, filmom obalené tablety, s písmenom 'G' vyrytým na jednej strane a číslom '100' na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Podporná liečba u detí vo veku od 2 rokov, dospievajúcich a dospelých s parciálnymi epileptickými záchvatmi so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej alebo s primárnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi a na liečbu záchvatov spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom.

Topiramát je indikovaný u dospelých na profylaxiu migrenózných bolestí hlavy po starostlivom vyhodnotení možných alternatívnych možností liečby. Topiramát nie je určený na akútnu liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúča sa, aby sa liečba začala s nízkou dávkou s následnou titráciou až po dosiahnutie účinnej dávky. Dávka a rýchlosť titrácie sa majú riadiť klinickou odpoveďou.

Na optimalizovanie liečby Topimarkom nie je nutné monitorovať plazmatickú koncentráciu topiramátu. Zriedkavo môže pridanie topiramátu k fenytoínu vyžadovať úpravu dávky fenytoínu, aby sa dosiahol optimálny klinický výsledok. Pridanie alebo vynechanie fenytoínu a karbamazepínu pri prídavnej terapii topiramátom môže vyžadovať úpravu dávky topiramátu.

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

Monoterapia epilepsie

Všeobecné

Pri vysadení súbežne užívaných antiepileptík pre dosiahnutie monoterapie topiramátom, sa majú zvážiť následky, ktoré môže mať toto vysadenie na kontrolu záchvatov. S výnimkou prípadov, ktoré z hľadiska bezpečnosti vyžadujú náhle vysadenie súbežne podávaných antiepileptík, sa odporúča postupné vysadenie 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 topiramátu znížiť.

Dospelí

Dávka a titrácia sa má riadiť klinickou odpoveďou. Titrácia má začať dávkou 25 mg podávanou večer počas jedného týždňa. Táto dávka sa má potom zvyšovať v jedno – až dvojtýždňových intervaloch o 25 alebo 50 mg denne a podávať v dvoch rozdelených dávkach. Ak pacient netoleruje tento titračný režim, môžu sa použiť nižšie prírastky dávky alebo dlhšie časové intervaly medzi zvyšovaním dávok.

Odporúčaná začiatková cieľová dávka pri monoterapii topiramátom u dospelých je 100 mg/deň až 200 mg/deň rozdelená na 2 dávky. Maximálna odporúčaná denná dávka je 500 mg/deň rozdelená na 2 dávky. Niektorí pacienti s refraktérnymi formami epilepsie tolerovali monoterapiu topiramátom pri dávkach 1 000 mg/deň. Tieto dávkovacie odporúčania sa vzťahujú na všetkých dospelých vrátane starších ľudí bez sprievodného obličkového ochorenia.

Pediatrická populácia (deti od 6 rokov)

Dávka a rýchlosť titrácie u detí sa má riadiť klinickým výsledkom. Liečba u detí od 6 rokov má začať dávkou 0,5 až 1 mg/kg podávanou večer počas prvého týždňa. Dávka sa má potom zvyšovať v jedno až dvojtýždňových intervaloch o 0,5 až 1 mg/kg/deň, podávať v dvoch samostatných dávkach. Ak dieťa netoleruje tento titračný režim, môžu sa použiť menšie zvyšovania dávky alebo dlhšie časové intervaly. Dávka a rýchlosť titrácie sa má riadiť klinickým výsledkom.

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

Dievčatá a ženy vo fertílno m veku

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

U dievčat a žien vo fertílno m veku sa majú zvažiť 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).

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

Dospelí

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

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

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

Pediatrická populácia (deti od 2 rokov a staršie)

Odporúčaná celková denná dávka topiramátu pri adjuvantnej terapii je približne 5 až 9 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach. Titrácia má začať od dávky 25 mg (alebo nižšej, v rozsahu od 1 do 3 mg/kg/deň na noc počas prvého týždňa).

Dávkovanie sa potom má zvyšovať v 1 – až 2 týždňových intervaloch o 1 až 3 mg/kg/deň (podávaných v dvoch rozdelených dávkach) až pokiaľ sa nedosiahne optimálna klinická odpoveď.

Skúmali sa denné dávky až do 30 mg/kg/deň a vo všeobecnosti sa veľmi dobre tolerovali.

Migréna

Dospelí

Odporúčaná celková denná dávka topiramátu pri profylaxii migrenózných bolestí hlavy je 100 mg/deň podaných v dvoch samostatných 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 vedľajších účinkov.

Pediatrická populácia

Topiramát sa neodporúča na liečbu alebo prevenciu migrény u detí kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie topiramátu v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkciou 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

polovičná začiatková aj udržiavacia dávka (pozri časť 5.2).

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší

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

Spôsob podávania

Tablety sa nemajú lámať a majú sa prehĺtať nerozhryzené s dostatočným množstvom vody.

Pre dávkovanie, ktoré nie je možné dosiahnuť podávanou silou tablet, sú dostupné ďalšie sily tablet tohto lieku.

Tablety nie sú vhodné pre deti, ktoré vyžadujú dávky nižšie ako 25 mg/deň. Má sa použiť iná, vhodnejšia lieková forma.

Topimark sa môže užívať bez ohľadu na jedlo.

4.3 Kontraindikácie

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

Profylaxia migrény:

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

Epilepsia:

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Počas užívania topiramátu je veľmi dôležitá dostatočná hydratácia. Hydratácia môže znížiť riziko nefrolitiázy (pozri nižšie). Správna hydratácia pre aj počas aktivít ako je napríklad cvičenie alebo vystavenie sa vyšším teplotám môže znížiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich 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 Topimarku.

Oligohydrosis

V súvislosti s užívaním topiramátu bola zaznamenaná oligohydrosis (znížené potenie). Znížené potenie a hypertermia (zvýšená telesná teplota) sa môžu objaviť najmä u malých detí vystavených vysokým teplotám okolia.

Zmeny nálady/depresia

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

Samovražda/samovražedné úmysly

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

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

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných úmyslov alebo správania.

Závažné kožné reakcie

U pacientov, ktorí užívajú topiramát boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevenson-Johnsonov

syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)) (pozri časť 4.8). Odporúča sa informovať pacientov o príznakoch závažných kožných reakcií. Ak existuje podozrenie na SJS alebo TEN, používanie topiramátu sa má ukončiť.

Nefrolitiáza

Niektorí pacienti, najmä tí s predispozíciou k nefrolitiáze, môžu byť ohrození zvýšeným rizikom vytvárania obličkových kameňov a s nimi spojenými príznakmi a symptómami, ako je renálna kolika, renálna bolesť alebo bolesť v boku.

Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú anamnézu obličkových kameňov, rodinnú anamnézu nefrolitiázy a hyperkalcémiu (pozri nižšie – Metabolická acidóza a následky). Žiadne z týchto rizikových faktorov však nemôžu spoľahlivo predpovedať možnosť vytvorenia sa obličkových kameňov počas užívania topiramátu. Navyše, pacienti užívajúci aj iné lieky spojené s rizikom vzniku nefrolitiázy sú vystavení zvýšenému riziku.

Znížená funkcia obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) sa má topiramát podávať s opatrnosťou, pretože je znížený plazmatický aj renálny klírens topiramátu. Pre špecifické odporúčania k dávkovaniu u pacientov so zníženou funkciou obličiek si pozrite časť 4.2.

Znížená funkcia pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má topiramát podávať s opatrnosťou, nakoľko klírens topiramátu môže byť znížený.

Akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom

U pacientov užívajúcich topiramát sa zaznamenal syndróm akútnej myopie spojenej so sekundárnym glaukómom s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú niektoré alebo všetky z nasledujúcich: akútne zníženie zrakovej ostrosti a/alebo bolesť oka. Oftalmologické nálezy môžu zahŕňať 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 sa majú pacienti s poruchami očí v anamnéze liečiť topiramátom.

Poruchy zorného poľa

U pacientov dostávajúcich topiramát boli hlásené poruchy zorného poľa nezávisle na zvýšenom vnútroočnom tlaku. V klinických štúdiách bola väčšina týchto prípadov po ukončení užívania topiramátu reverzibilná. Ak sa kedykoľvek počas liečby topiramátom vyskytnú poruchy zorného poľa, malo by sa zvažovať ukončenie užívania lieku.

Metabolická acidóza a následky

S liečbou topiramátom je spojená aj hyperchlorémia, bez aniónovej medzery, metabolická acidóza (t.j. zníženie plazmatického bikarbonátu pod normálne referenčné hodnoty pri absencii respiračnej alkalózy).

Toto zníženie plazmatického bikarbonátu je spôsobené inhibičným vplyvom topiramátu na renálnu

karboanhydrázu. Obvykle sa zníženie bikarbonátu objavuje pri začatí liečby, aj keď sa môže objaviť aj kedykoľvek počas trvania liečby. Tieto zníženia sú zvyčajne mierne až stredne ťažké (priemerný pokles o 4 mmol/l pri dávkach 100 mg/deň a viac u dospelých a približne 6 mg/kg/deň u pediatrických pacientov). Ojedinele sa u pacientov môže vyskytnúť aj zníženie na hodnoty pod 10 mmol/l. Stavby a liečby predisponujúce ku vzniku acidózy (napr. obličkové ochorenia, ťažké respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, operácia, ketogénna diéta alebo niektoré lieky) môžu prispievať k topiramátom spôsobenému zníženiu hladiny bikarbonátu.

Chronická, neliečená metabolická acidóza zvyšuje riziko nefrolitiázy a nefrokalcinózy a môže potenciálne viesť ku osteopénii (pozrite 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).

V závislosti od pôvodného zdravotného stavu sa pri liečbe topiramátom odporúča primerané vyšetrenie vrátane stanovenia hladín bikarbonátu v sére. Ak sú prítomné príznaky a symptómy (napr. Kussmaulovo prehĺbené dýchanie, dypnoe, anorexia, nevoľa, vracanie, neprimeraná únava, tachykardia alebo arytmia), ktoré naznačujú metabolickú acidózu, odporúča sa stanovenie bikarbonátov v plazme. Ak sa metabolická acidóza rozvinie a pretrváva, treba zvážiť zníženie dávky alebo vysadenie topiramátu (postupným znižovaním dávky).

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

Porucha kognitívnej funkcie

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

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.

Výživové doplnky

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 pacient stráca hmotnosť počas liečby topiramátom, je potrebné zvážiť podávanie výživových doplnkov alebo zvýšený príjem potravy.

Intolerancia laktózy

Topimark obsahuje laktózu.

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

Topimark 50 mg: Liek obsahuje farbivo Sunset Yellow. Toto môže spôsobiť alergickú reakciu.

Vo fľaši sa nachádza aj nádobka s vysúšadlom. Táto sa nesmie prehltnúť.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok topiramátu na iné antiepileptické lieky

Pridanie topiramátu k iným antiepileptickým liekom (fenytoínu, karbamazepínu, kyseline valproovej, lamotrigínu, fenobarbitalu, primidonu) nemá vplyv na ich rovnovážne plazmatické koncentrácie, s výnimkou niektorých pacientov, kde pridanie topiramátu k fenytoínu môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie fenytoínu. Zvýšenie je pravdepodobne spôsobené inhibíciou špecifickej polymorfnej enzýmovej izoformy (CYP2 C19). V dôsledku toho je potrebné u pacientov užívajúcich fenytoín, ktorí preukazujú klinické prejavy alebo príznaky toxicity monitorovať hladinu fenytoínu.

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

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

Účinok iných antiepileptických liekov na topiramát

Fenytoín a karbamazepín znižujú plazmatickú hladinu topiramátu. Pridanie alebo odobratie fenytoínu alebo karbamazepínu k liečbe topiramátom si môže vyžadovať úpravu dávkovania topiramátu. Toto sa má vykonať titrovaním až do dosiahnutia klinického účinku.

Pridanie alebo odobratie valproovej kyseliny nespôsobí klinicky významné zmeny plazmatickej koncentrácie topiramátu a preto si nevyžaduje úpravu dávkovania topiramátu.

Výsledky týchto interakcií sú zhrnuté nižšie:

Súbežne podávané AED	Koncentrácia AED	Koncentrácia topiramátu
Fenytoín	↔**	↓
Karbamazepín (CBZ)	↔	↓
Kyselina valproová	↔	↔
Lamotrigín	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidón	↔	NS

↔	=	Žiaden efekt na plazmatickú koncentráciu ($\leq 15\%$ zmena).
**	=	Plazmatická koncentrácia sa zvyšuje u niektorých pacientov.
↓	=	Plazmatická koncentrácia sa znižuje.
NS	=	Bez štúdií
AED	=	Antiepileptický liek (antiepileptikum)

Interakcie s inými liekmi

Digoxín

V štúdií s jednorazovým podaním dávky sa sérové množstvo digoxínu, vyjadrené plochou pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC), znížilo o 12 % pri súbežnom podávaní topiramátu. Klinická závažnosť tohto pozorovania nebola zatiaľ stanovená. Ak sa topiramát pridáva alebo odoberá u pacientov užívajúcich digoxín, je potrebné venovať starostlivú pozornosť rutinnému monitorovaniu sérovej hladiny digoxínu.

Lieky tlmiace centrálny nervový systém

Súbežné podávanie topiramátu a alkoholu alebo iných liekov s tlmivým vplyvom na centrálny nervový systém (CNS) nebolo hodnotené klinickými štúdiami. Odporúča sa, aby sa topiramát nepodával súbežne s alkoholom alebo inými liekmi tlmiacimi CNS.

Ľubovník 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

Pri farmakokinetických interakčných štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi, ktoré užívali kombinované perorálne kontraceptívum obsahujúce 1 mg norethindronu (NET) plus 35 μ g ethinyl-estradiolu (EE), nebol súbežne podávaný topiramát v dávkach 50 - 200 mg/deň, pri absencii iných liekov, spojený so štatisticky významnými zmenami priemernej expozície (AUC) ani jednej zložky perorálneho kontraceptíva. V ďalšej štúdií bola biologická dostupnosť EE štatisticky významne znížená pri dávkach 200, 400, and 800 mg/deň (o 18 %, 21 %, a 30 %) pri podávaní adjuvantnej liečby pacientkam s epilepsiou, ktoré súbežne užívajú aj kyselinu valproovú. V oboch štúdiách, topiramát (50-200 mg/deň u zdravých dobrovoľníčok a 200 - 800 mg/deň u pacientok s epilepsiou) významne neovplyvňoval biologickú dostupnosť NET. Aj keď sa zaznamenal od dávky závislý pokles biologickej dostupnosti EE (u pacientok s epilepsiou), pri dávkach topiramátu medzi 200 - 800 mg/deň, nezaznamenala sa žiadna významná od dávky závislá zmena biologickej dostupnosti EE pri dávkach 50 - 200 mg/deň (u zdravých dobrovoľníčok).

Klinický význam pozorovaných zmien nie je známy. U pacientiek užívajúcich systémové hormonálne antikoncepcie prípravky súbežne s Topimarkom je potrebné počítať s možnosťou zníženej antikoncepcie účinnosti a výraznejšieho intermenštruačného krvácania. Je potrebné požiadať pacientky, aby hlásili akúkoľvek zmenu krvácania. Antikoncepcia účinnosť môže byť znížená aj pri

absencii intermenštruačného krvácania. Ženám užívajúcim systémovú hormonálnu antikoncepciu treba odporučiť, aby používali aj bariérovú metódu.

Možnosť zníženia kontraceptívnej účinnosti a zvýšenia medzimenštruačného krvácania je potrebné zvážiť u pacientok užívajúcich systémové hormonálne kontraceptíva súbežne s topiramátom.

Pacientkymusia nahlásiť akékoľvek zmeny vo svojom zvyčajnom menštruačnom krvácaní.

Kontracepcná účinnosť môže byť znížená aj pri absencii medzimenštruačného krvácania. Ženám užívajúcim systémovú hormonálnu antikoncepciu treba odporučiť, aby používali aj bariérovú metódu.

Lítium

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

Risperidón

Štúdie liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým dobrovoľníkom a opakovanom podaní pacientom s bipolárnou poruchou viedli k podobným výsledkom. Keď sa risperidón podával súbežne s topiramátom v rastúcich dávkach 100, 250 and 400 mg/deň, dôjde k redukcii systémovej expozície (16 % a 33 % pre rovnovážny stav AUC pri dávkach 250 a 400 mg/deň, v uvedenom poradí) risperidónu (podávaného v dávkach medzi 1 až 6 mg/deň). Rozdiely v AUC celkovej účinnej frakcie liečiva pri liečbe samotným risperidónom a kombinovanou liečbou s topiramátom neboli však štatisticky významné. Boli pozorované len minimálne zmeny vo farmakokinetike celkovej účinnej frakcie (risperidón plus 9-hydroxyrisperidón), naopak sa nepozorovali žiadne zmeny 9-hydroxyrisperidónu. Nezaznamenali sa žiadne významné zmeny v systémovej expozícii celkovej účinnej frakcii risperidónu či 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 %).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

Štúdia zameraná na liekové interakcie u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku HCTZ (25 mg každých 24 h) a topiramátu (96 mg každých 12 h) v rovnovážnom stave po samostatnom podaní a po ich súbežnom podaní. Výsledky tejto štúdie preukázali zvýšenie C_{max} topiramátu o 27 % a zvýšenie AUC o 29 %, keď sa HCTZ pridal k topiramátu. Klinická významnosť tejto zmeny nie je známa. Pridanie HCTZ k liečbe topiramátom si môže vyžadovať úpravu dávky topiramátu.

Rovnovážny farmakokinetický stav HCTZ nebol významne ovplyvnený súbežným podávaním topiramátu. Klinické laboratórne výsledky naznačujú zníženie sérovej hladiny draslíka po podaní topiramátu alebo HCTZ, pričom pokles bol výraznejší, keď sa HCTZ a topiramát podávali spolu.

Metformín

Štúdia liekových interakcií vedená u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku metformínu a topiramátu v plazme v rovnovážnom stave, pri podávaní metformínu osobitne a pri podávaní metformínu a topiramátu súbežne. Výsledok tejto štúdie ukázal, že priemerná C_{max} metformínu o 18 % a priemerná AUC_{0-12h} sa zvýšila 25 %, zatiaľ čo priemerná CL/F sa znížila o 20 % pri súbežnom podaní metformínu a topiramátu. Topiramát neovplyvňoval t_{max} metformínu. Klinická významnosť vplyvu topiramátu na farmakokinetiku metformínu nie je jasná. Plazmatický klírens po perorálnom podaní topiramátu sa zdá byť redukovaný pri súbežnom podávaní s metformínom. Rozsah tejto zmeny v klírense je neznámy. Klinická významnosť vplyvu metformínu na farmakokinetiku topiramátu je taktiež neobjasnená.

Ak sa topiramát pridáva alebo vysadzuje pacientom užívajúcim metformín, je potrebné venovať zvýšenú pozornosť rutinnému sledovaniu adekvátnej kontroly diabetu u týchto pacientov.

Pioglitazón

Štúdia liekových interakcií vykonaná u zdravých dobrovoľníkov zhodnotila rovnovážny stav farmakokinetiky topiramátu a pioglitazónu pri ich jednotlivom a súbežnom podávaní. Pozoroval sa

pokles $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazónu o 15 % bez zmeny $C_{max,ss}$. Tieto nálezy neboli štatisticky významné. Na dôvažok sa pozoroval pokles $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktívnych hydroxy-metabolitov ($C_{max,ss}$ o 13 % a $AUC_{\tau,ss}$ o 16 %), ako aj 60 %-ný pokles $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktívnych keto-metabolitov. Klinická významnosť týchto nálezov nie je známa.

Ak sa Topimark pridáva alebo odoberá v liečbe u pacientov užívajúcich pioglitazón alebo naopak, ak sa k liečbe pioglitazónom pridáva Topimark, je potrebné venovať starostlivú pozornosť rutinnému monitorovaniu pacientov za účelom adekvátnej kontroly ich diabetu.

Glibenklamid

V štúdiách liekových interakcií u pacientov s diabetom mellitus typu 2 sa hodnotila farmakokinetika v rovnovážnom stave u samotného glibenklamidu (5 mg/deň) a súbežne podávaného s topiramátom (150 mg/deň). Počas podávania topiramátu bola zaznamenaná 25 % redukcia AUC_{24} glibenklamidu. Systémová expozícia aktívnym metabolitom, 4-trans-hydroxyglibenklamidu (M1) a 3-cis-hydroxyglibenklamidu (M2), bola tiež zredukovaná o 13 % a 15 % v tomto poradí. Pri súbežnom podávaní glibenklamidu nebol ustálený stav farmakokinetiky topiramátu ovplyvnený.

Pri pridaní topiramátu k liečbe glibenklamidom alebo glibenklamidu k liečbe topiramátom, je potrebné venovať starostlivú pozornosť rutinnému monitorovaniu pacientov za účelom adekvátnej kontroly ich diabetu.

Iné formy interakcií

Lieky prispievajúce k nefrolitiáze

Pri súbežnom používaní Topiramátu s inými liekmi predisponujúcimi ku vzniku nefrolitiázy môže dôjsť ku zvýšenému riziku nefrolitiázy. Preto je potrebné počas užívania topiramátu vyhnúť sa súbežnému užívaniu spomenutých liekov, nakoľko môžu vytvárať fyziologické prostredie, ktoré zvyšuje riziko tvorby obličkových kameňov.

Kyselina valproová

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

Hypotermia, definovaná ako neúmyselný pokles telesnej teploty na < 35 °C bola hlásená v súvislosti so súbežným užívaním topiramátu s kyselinou valproovou, či už v spojení s hyperamonémiou alebo v jej neprítomnosti. Tento nežiaduci účinok u pacientov súbežne užívajúcich topiramát a valproát sa môže objaviť po zahájení 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.

Dodatočné farmakokinetické štúdie liekových interakcií

Vykonali sa klinické štúdie na zhodnotenie potencionálnych farmakokinetických liekových interakcií medzi topiramátom a inými liekmi. Zmeny C_{max} alebo AUC, ako dôsledok týchto interakcií, sú zhrnuté v tabuľke. Druhý stĺpec (koncentrácia súbežne užívaných liekov) zobrazuje, čo sa stane s koncentráciou súbežne používaných liekov vymenovaných v prvom stĺpci, po pridaní topiramátu. Tretí stĺpec (koncentrácia topiramátu) zobrazuje ako súbežné použitie liekov, zobrazených v prvom stĺpci, modifikuje koncentráciu topiramátu.

Zhrnutie výsledkov z dodatočných farmakokinetických klinických štúdií liekových interakcií		
Súbežne užívaný liek	Koncentrácia súbežne užívaného lieku^a	Koncentrácia topiramátu^a
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} u 4-OH propranololu (TPM 50 mg/12 h)	9 % a 16 % zvýšenie C _{max} , 9 % a 17 % zvýšenie AUC (40 a 80 mg propranolol/12 h, v tomto poradí)
Sumatriptan (perorálny a subkutánný)	↔	NS
Pizotifén	↔	↔
Diltiazem	25 % zníženie AUC diltiazemu a 18 % zníženie DEA, a ↔ pre DEM*	20 % zvýšenie AUC
Venlafaxín	↔	↔
Flunarizín	16 % zvýšenie AUC (TPM 50 mg/12 h) ^b	↔

^a = Hodnoty v % sú priemerné zmeny C_{max} alebo AUC pri monoterapii

↔ = Žiadny účinok na C_{max} a AUC (≤ 15 % zmena) materskej zlúčeniny

NS = Štúdie neboli vykonané

*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = N-demetyldiltiazem

^b = Zvýšenie AUC flunarizínu o 14 % u jednotlivcov, ktorí užívali flunarizín samostatne. Zvýšenie expozície môže byť pripísované akumulácii počas dosiahnutia ustáleného 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.

Ak je to možné, preferovaným spôsobom liečby je monoterapia, keďže liečba viacerými antiepileptikami sa spája s vyšším rizikom vrodených malformácií ako pri monoterapii, v závislosti na pridanom antiepileptiku.

Riziko súvisiace s topiramátom

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

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

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

- Zvýšené riziko vrodených malformácií (obzvlášť rásštep pery/podnebia, hypospádia a anomálie týkajúce sa rozličných orgánových systémov) po expozícii v prvom trimestri. Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala antiepileptiká (1,4 %). Údaje z 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 antiepileptík v kombinovanej terapii. Riziko bolo hlásené ako na dávke závislé; účinky boli pozorované pri všetkých dávkach. U žien liečených topiramátom, ktoré mali dieťa s vrodenou malformáciou, sa objavuje zvýšené riziko malformácií v ďalších graviditách, keď sú vystavené vplyvu topiramátu.
- Častejší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti (< 2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- Zvýšenú prevalenciu malej veľkosti na gestačný vek (SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Podľa údajov z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug bolo riziko SGA u detí žien liečených topiramátom 18 % v porovnaní s 5 % u detí žien bez epilepsie, ktoré nedostávali AE. Dlhodobé dôsledky nálezov SGA nebolo možné stanoviť.

Neurologické vývinové poruchy

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

Indikácia: epilepsia

- 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 zvážil 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: profylaxia migrény

Topiramát je kontraindikovaný počas tehotenstva (pozri časť 4.3 a 4.4).

Ženy vo fertilnom veku

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 Topimarkom sa má používať aspoň jedna vysoko účinná antikoncepcná 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 ľudského materského mlieka. Účinky, ktoré boli pozorované u dojčených novorodencov/detí liečených matiek, zahŕňajú hnačku, ospalosť, podráždenosť a nedostatočný prírastok na hmotnosti. Z toho dôvodu je nutné 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 poruchu plodnosti spôsobenú topiramátom (pozri časť 5.3). Účinok topiramátu na fertilitu ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

(označené „**“) sú uvedené podľa výskytu v klinických štúdiách v tabuľke 1.

Frekvencie sú určené nasledovne:

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$

Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$

Neznáme: nemožno určiť z dostupných údajov

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na topiramát					
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, hyperamoniemia*, hyperamoniemická encefalopatia	
Psychické poruchy	depresia	bradyfrénia, insomnie, problém s vyjadrovaním, úzkosť, stav zmätenosti, dezorientácia, agresivita, zmeny nálady, striedanie nálad, nepokoj, depresívna nálada, hnev, abnormálne správanie	samovražedné úmysly, samovražedné pokusy, halucinácie, psychotická porucha, sluchové halucinácie, vizuálne halucinácie, apatia, nedostatok spontánneho rečového prejavu, poruchy spánku, afektová labilita, znížené libido, roztržitosť, plač, dysfémia, euforická nálada, paranoja, neodbytnosť, záchvaty paniky, plačlivosť, porucha čítania, iniciálna insomnie, ľahostajnosť, abnormálne myslenie, strata libida, apatia, stredná insomnie, roztržitosť, skoré ranné	mánia, panická porucha, pocit zúfalstva*, hypománia	

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

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

			opuch tváre	žihľavka	
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	bolesť končatín*	
Poruchy obličiek a močových ciest		nefrolitiáza, polakizúria dyzúria nefrokalcinóza *	močové kamene, inkontinencia moču, hematúria, inkontinencia, nutkanie na močenie, renálna kolika, bolesť obličiek	ureterálne kamene, renálna tubulárna acidóza*	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	pyrexia, asténia, podráždenosť, porucha chôdze, abnormálny pocit, nevoľnosť	hypertermia, smäd, ochorenie podobné chrípke*, pomalosť, periférny chlad, pocit opitosti, pocit nervozity	edém tváre, kalcinóza	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pokles telesnej hmotnosti	nárast telesnej hmotnosti*	prítomnosť kryštálov v moči, abnormálny test chôdze po čiare, pokles množstva bielych krviniek	zníženie hladiny bikarbonátu v krvi	
Sociálne podmienky			neschopnosť učiť sa		
* identifikované ako nežiaduca reakcia na liek zo spontánnych postmarketingových hlásení. Ich frekvencia bola vypočítaná na základe incidencie v klinických štúdiách alebo bola započítaná, ak sa udalosť nevyskytla v klinických štúdiách.					

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

Pediatrická populácia

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

- zníženú chuť do jedla
- zvýšenú chuť do jedla
- hyperchloremickú acidózu

- hypokaliémiu
- abnormálne správanie
- agresivitu
- apatiu
- iniciálnu insomniu
- samovražedné úmysly
- 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:

- eozinofiliu
- psychomotorickú hyperaktivitu
- závrat
- vracanie
- hypertermiu
- pyrexiu
- neschopnosť učiť sa

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

Boli hlásené prípady predávkovania topiramátom. Príznaky a symptómy zahŕňali konvulzie, ospalosť, poruchy reči, zahmlené videnie, diplopiu, poruchu koncentrácie, letargiu, abnormálnu koordináciu, stupor, hypotenziu, bolesti brucha, agitáciu, závraty a depresiu. Klinické dôsledky neboli vo väčšine prípadov závažné, ale boli hlásené úmrtia po predávkovaniach väčším počtom liekov vrátane topiramátu.

Predávkovanie topiramátom môže mať za následok závažnú metabolickú acidózu (pozri časť 4.4).

Liečba

V prípade predávkovania sa musí liečba topiramátom ukončiť a má sa podávať všeobecná podporná liečba až do vymiznutia klinickej toxicity alebo jej vyriešenia. Pacient má byť dostatočne hydratovaný. Efektívny prostriedok na odstránenie topiramátu z organizmu je hemodialýza. Podľa uváženia lekára môžu byť prijaté aj ďalšie opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Topiramát je klasifikovaný ako sulfamátom substituovaný monosacharid.

Presný mechanizmus, akým topiramát uplatňuje svoje účinky proti záchvatom a na profylaxiu migrény, nie je známy. Elektrofyziologickými a biochemickými štúdiami na tkanivových kultúrach

neurónov sa zistili tri vlastnosti, ktoré prispievajú k antiepileptickému účinku topiramátu.

Akčné potenciály, ktoré opakovane vznikajú počas pretrvávajúcej depolarizácie neurónov, boli topiramátom blokovane v závislosti od času, čo pripomína blokádu napäťovo závislých sodíkových kanálov. Topiramát zvyšuje frekvenciu, ktorou kyselina γ -aminomaslová (GABA) aktivuje GABA_A receptory a zvyšuje schopnosť GABA indukovať tok chloridových iónov do neurónov, čo naznačuje, že topiramát potencuje aktivitu tohto inhibičného neurotransmitera.

Tento účinok nebol blokován flumazenilom, benzodiazepínovým antagonistom, a topiramát ani nepredlžoval čas otvorenia kanála, čo odlišuje topiramát od barbiturátov, ktoré modulujú GABA_A receptory.

Pretože sa antiepileptický účinok topiramátu výrazne odlišuje od účinku benzodiazepínov, predpokladá sa účinok pôsobením na podtyp GABA_A receptora, ktorý nie je citlivý na benzodiazepíny. Topiramát antagonizuje schopnosť kainátu aktivovať kainát/AMPA (α -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 μ mol, pri minimálnom účinku pozorovanom od 1 do 10 μ mol.

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

V štúdiách na zvieratách topiramát vykazoval antikonvulzívny účinok u potkanov a 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 slabo účinný v blokovaní klonických kŕčov vyvolaných antagonistom GABA_A receptorov, pentetrazolom.

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

Epilepsia s absenciou

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Topiramát je len mierne metabolizovaný (približne 20 %) u zdravých dobrovoľníkov. Po simultánnom podaní antiepileptík so známym enzým-indukujúcim efektom, sa metabolizmus môže zvýšiť na 50 %. U ľudí bolo izolovaných, popísaných a identifikovaných šesť metabolitov z plazmy, moču a stolice, vzniknutých hydroxyláciou, hydrolýzou a glukuronizáciou. Každý metabolit predstavuje menej ako 3 % celkovej rádioaktivity vylúčenej po predchádzajúcom podaní ^{14}C -topiramátu. Dva metabolity, ktoré si zachovali väčšinu štruktúry topiramátu sa testovali a preukázali len veľmi malú alebo skoro žiadnu antikonvulzívnu aktivitu.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší

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

Pediatrická populácia (farmakokinetika, do 12 rokov)

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
predželatinovaný kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
makrogol 400
polysorbát 80
oxid titaničitý (E171)
Topimark 50 mg: Sunset Yellow (E110), žltý oxid železitý (E 172)
Topimark 100 mg: žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Plastové fľaše

Uchovávajú sa pri teplote do 25°C.
Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Blistre

Uchovávajú sa pri teplote do 25°C.
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tento liek je dostupný v HDPE plastových fľašiach s poistným odklopným uzáverom LDPE s obsahom 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 a 200 filmom obalených tabliet. Fľaša obsahuje aj nádobku so silikagélových vysúšadlom.

Tento liek je taktiež dostupný v blistroch s hliníkovou fóliou obsahujúcich 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 a 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Topimark 25 mg: 21/0185/08-S

Topimark 50 mg: 21/0186/08-S

Topimark 100 mg: 21/0187/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. mája 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. marca 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024