

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

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

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

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Odporúča sa, aby sa liečba začala nízkou dávkou s následnou titráciou po účinnú dávku. Dávka a rýchlosť titrácie sa majú riadiť klinickou odpoveďou.

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

U pacientov s anamnézou záchvatov alebo epilepsie alebo bez tejto anamnézy sa má liečba antiepileptikami, vrátane topiramátu, postupne ukončiť, aby sa minimalizoval potenciál záchvatov alebo zvýšenie frekvencie záchvatov. V klinických skúšaniach 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 skúšaniach u detí bol topiramát postupne vynechaný počas 2 - 8 týždňového obdobia.

Monoterapia epilepsie

Všeobecne

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

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

Dospelí

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

Odporúčaná začiatková cieľová dávka pri monoterapii topiramátom u dospelých je 100 mg/deň až 200 mg/deň rozdelená na dve dávky. Maximálna odporúčaná denná dávka je 500 mg/deň rozdelená na dve dávky. Niektorí pacienti s refraktérnymi formami epilepsie tolerovali monoterapiu topiramátom pri dávke 1 000 mg/deň. Toto dávkovanie sa odporúča všetkým dospelým vrátane starších pacientov bez ochorenia obličiek.

Pediatrická populácia (deti vo veku od 6 rokov)

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

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

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

Dospelí

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

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

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

Pediatrická populácia (deti vo veku od 2 rokov)

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

V klinických štúdiách sa skúmali denné dávky do 30 mg/kg/deň, ktoré boli všeobecne dobre tolerované.

Migréna

Dospelí

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

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

Pediatrická populácia

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

Všeobecné odporúčania pre dávkovanie Talopamu u osobitných skupín pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa nesmú deliť.

Talopam sa môže užívať bez ohľadu na príjem potravy.

4.3 Kontraindikácie

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

Profylaxia migrény počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

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

Ženy v plodnom veku

Keď sa topiramát podáva tehotnej žene, môže spôsobiť poškodenie plodu a obmedziť rast plodu (malá veľkosť vzhľadom na gestačný vek a nízka pôrodná hmotnosť). Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík v kombinovanej liečbe.

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

Oligohydrosis

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

Zmeny nálady/depresia

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

Samovražda/samovražedné myšlienky

U pacientov liečených antiepileptikami v rôznych indikáciách boli hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u topiramátu.

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

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

Závažné kožné reakcie

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

Nefrolitiáza

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

Rizikové faktory nefrolitiázy zahŕňajú tvorbu kameňov, výskyt nefrolitiázy a hyperkalcémie v rodinnej anamnéze (pozri nižšie – Metabolická acidóza). Ani jeden z uvedených rizikových faktorov však neznamena spoločlivú predikciu tvorby kameňov počas liečby topiramátom. Zvýšené riziko sa týka najmä pacientov, ktorí užívajú ešte ďalšie lieky spojené s nefrolitiázou.

Znížená funkcia obličiek

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

Znížená funkcia pečene

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

Akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

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

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

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

Poruchy zorného poľa

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

Metabolická acidóza

S liečbou topiramátom sa spája hyperchloremická metabolická acidóza bez zvýšenia aniónového deficitu ("non-anion gap") (t. j. znížená hladina bikarbonátov v sére pod normálne referenčné rozpätie bez prítomnosti respiračnej alkalózy). Tento pokles bikarbonátov v sére je spôsobený inhibičným účinkom topiramátu na renálnu karboanhydrázu. Vo všeobecnosti sa pokles hladiny bikarbonátov v sére vyskytuje na začiatku liečby, avšak pokles sa môže pozorovať kedykoľvek počas liečby. Takýto pokles je zvyčajne mierneho až stredne závažného charakteru (priemerný pokles o 4 mmol/l pri

dávkach 100 mg/deň alebo vyšších u dospelých pacientov a u pediatrických pacientov pri dávkach približne 6 mg/kg/deň). Zriedkavo sa u pacientov zaznamenal pokles na hodnoty nižšie ako 10 mmol/l. Ochorenia alebo liečba, ktoré majú predispozíciu k acidóze (ako je renálne ochorenie, závažné respiračné poruchy, status epilepticus, hnačka, chirurgický výkon, ketogénna diéta alebo určité lieky), môžu pôsobiť aditívne na znižovanie hladiny bikarbonátov spôsobené topiramátom.

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

Výskyt chronickej metabolickej acidózy u pediatrických pacientov môže spomaľovať rýchlosť ich rastu. Účinok topiramátu na rast a následné ochorenia kostí u detí alebo dospelých pacientov sa systematicky neskúmal.

Počas liečby topiramátom sa v závislosti od základného ochorenia odporúča vykonať primerané vyšetrenia, vrátane stanovenia hladiny bikarbonátov v sére. Ak sú prítomné znaky alebo príznaky (napr. hlboké Kussmaulove dýchanie, dyspnoe, anorexia, nauzea, vracanie, nadmerná únava, tachykardia alebo arytmia) indikujúce metabolickú acidózu, odporúča sa sledovanie bikarbonátov v sére. Ak sa metabolická acidóza rozvinie a pretrváva, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby topiramátom (postupným znižovaním dávky).

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

Porucha kognitívnej funkcie

Porucha kognitívnej funkcie pri epilepsii zahŕňa viacero faktorov a môže byť následkom skrytej etiológie, epilepsie alebo antiepileptickej liečby. V literatúre sa vyskytli hlásenia porúch kognitívnej funkcie u dospelých liečených topiramátom, ktoré vyžadovali zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Štúdie týkajúce sa kognitívnych výsledkov u detí liečených topiramátom však nie sú dostatočné a jeho účinok v tomto smere potrebuje byť ešte ozrejmnený.

Hyperamonémia a encefalopatia

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

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

Nutričná suplementácia

U niektorých pacientov môže počas liečby topiramátom dôjsť k poklesu telesnej hmotnosti. Odporúča sa, aby sa u pacientov liečených topiramátom sledoval pokles telesnej hmotnosti. Ak sa počas liečby topiramátom znižuje hmotnosť pacienta, je možné zvážiť podanie výživových doplnkov alebo zvýšiť príjem potravy.

Pomocné látky

Lecitín

Filmom obalené tablety Talopamu 50 mg a 100 mg obsahujú lecitín. Pacienti s precitlivosťou na arašidy alebo sóju nemajú užívať tento liek.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky Talopamu na iné antiepileptiká

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

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

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

Účinky iných antiepileptík na Talopam

Fenytoín a karbamazepín znižujú plazmatickú koncentráciu topiramátu. Pridanie alebo vynechanie fenytoínu alebo karbamazepínu počas liečby Talopamom môže vyžadovať úpravu dávky druhého lieku. To sa má dosiahnuť titráciou až do dosiahnutia klinického účinku. Pridanie alebo vynechanie kyseliny valproovej nevyvoláva klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií Talopamu, a preto sa nevyžaduje úprava dávky Talopamu. Výsledky týchto interakcií sú zhrnuté nižšie:

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

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

Interakcie s inými liekmi

Digoxín

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

Lieky tlmiace centrálny nervový systém

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

Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)

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

Perorálne kontraceptíva

Vo farmakokinetickej štúdii zameranej na sledovanie interakcií na zdravých dobrovoľníkoch, ktoré užívali perorálne kontraceptívum obsahujúce 1 mg noretisterónu (NET) a 35 µg etinylestradiolu (EE), podávanie Talopamu v dávkach od 50 do 200 mg/deň pri absencii ďalšej medikácie, nebolo spojené so štatisticky významnými zmenami plochy pod krivkou (AUC) žiadnej zložky perorálneho kontraceptíva. V inej štúdii bolo zaznamenané štatisticky významné zníženie expozície EE pri dávkach topiramátu 200, 400 a 800 mg/deň (o 18 %, 21 % a 30 %, v tomto poradí) pri doplnkovej liečbe u pacientok s epilepsiou užívajúcich kyselinu valproovú. V oboch štúdiách Talopam (50 až 200 mg/deň u zdravých dobrovoľníkov a 200 až 800 mg/deň u pacientok s epilepsiou) významne neovplyvnil expozíciu NET. Hoci pri dávkach 200 až 800 mg/deň sa pozorovalo od dávky závislé zníženie expozície EE (u pacientok s epilepsiou), pri dávkach 50 až 200 mg/deň sa nepozorovali významné zmeny expozície EE (u zdravých dobrovoľníkov). Klinický význam pozorovaných zmien nie je známy. Je potrebné brať do úvahy možnosť zníženia antikoncepcnej účinnosti a zvýšenie možnosti medzimenštruačného krvácania u pacientok užívajúcich kombinované perorálne kontraceptíva spolu s Talopamom. Pacientky užívajúce perorálne kontraceptíva s obsahom estrogénu sa majú oboznámiť, aby akékoľvek zmeny menštruačného cyklu okamžite oznámili svojmu lekárovi. Antikoncepcná účinnosť môže byť znížená aj pri absencii medzimenštruačného krvácania.

Lítium

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

Risperidón

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

Hydrochlórtiazid (HCTZ)

Štúdia liekových interakcií uskutočnená u zdravých dobrovoľníkov hodnotila farmakokinetiku HCTZ (25 mg každých 24 hod) a topiramátu (96 mg každých 12 hod) v rovnovážnom stave po samostatnom podaní a po ich súbežnom podaní. Výsledky tejto štúdie preukázali zvýšenie C_{max} topiramátu o 27 % a zvýšenie AUC o 29 %, keď sa HCTZ pridal k topiramátu. Klinický význam tejto zmeny nie je známy. Pridanie HCTZ k liečbe topiramátom si môže vyžadovať úpravu dávky topiramátu. Farmakokinetika rovnovážneho stavu HCTZ nebola významne ovplyvnená súbežným podávaním topiramátu. Klinické laboratorné výsledky naznačovali pokles hladiny draslíka v sére po podaní topiramátu alebo HCTZ, ktorý bol výraznejší, ak sa HCTZ a topiramát podávali v kombinácii.

Metformín

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

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

Pioglitazón

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

Glibenklamid

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

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

Iné formy interakcií

Lieky prispievajúce k nefrolitiáze

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

Kyselina valproová

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

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

Warfarín

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

Ďalšie farmakokinetické štúdie liekových interakcií

Vykonal sa klinické štúdie, aby sa zistili potenciálne farmakokinetické liekové interakcie medzi topiramátom a inými liekmi. Zmeny C_{max} alebo AUC ako aj výsledok interakcií sú zhrnuté nižšie. Druhý stĺpec (koncentrácia súbežne podaného lieku) zobrazuje, čo sa stane s koncentráciou súbežne používaného lieku uvedeného v prvom stĺpci, ak sa pridá topiramát. Tretí stĺpec (koncentrácia topiramátu) zobrazuje, ako súbežné použitie lieku uvedeného v prvom stĺpci modifikuje koncentráciu topiramátu.

Súhrn výsledkov ďalších farmakokinetických štúdií liekových interakcií

Súbežne užívaný liek	Koncentrácia súbežne užívaného lieku ^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} 4-OH propranololu (TPM 50 mg/12 hod)	9 % a 16 % zvýšenie C_{max} , 9 % a 17 % zvýšenie AUC (40 a 80 mg propranolol/12 hod)
sumatriptan (perorálny a subkutánný)	↔	NS
pizotifén	↔	↔
diltiazem	25 % zníženie AUC diltiazemu a 18 % zníženie DEA a ↔ pre DEM*	20 % zvýšenie AUC
venlafaxín	↔	↔
flunarizín	16 % zvýšenie AUC (TPM 50 mg/12 hod)	↔

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

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

NS = Štúdie sa nevykonali

*DEA = desacetyldiltiazem, DEM = demetyldiltiazem

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**Gravidita*****Riziko súvisiace s epilepsiou a s antiepileptikami všeobecne***

Ženám v plodnom veku je potrebné poskytnúť radu špecialistu. Ak žena plánuje otehotnieť, je potrebné posúdiť potrebu liečby antiepileptikami. U žien liečených na epilepsiu sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby antiepileptikami, pretože to môže viesť k nástupu záchvatov, ktoré môžu mať vážne dôsledky pre ženu a pre nenarodené dieťa.

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

Riziko súvisiace s topiramátom

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

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

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

- Zvýšené riziko vrodených malformácií (obzvlášť rázštep pery/podnebia, hypospádia a anomálie týkajúce sa rozličných orgánových systémov) po expozícii v prvom trimestri. Údaje pre monoterapiu topiramátom z tehotenského registra North American Antiepileptic Drug preukázali približne 3-násobne vyššiu prevalenciu závažných vrodených malformácií (4,3 %) v porovnaní s referenčnou skupinou, ktorá neužívala antiepileptiká (1,4 %). Údaje z ďalších štúdií ďalej naznačujú, že v porovnaní s monoterapiou je zvýšené riziko teratogénnych účinkov spojených s použitím antiepileptík v kombinovanej liečbe. Riziko bolo hlásené ako na dávke závislé; účinky boli pozorované pri všetkých dávkach. U žien liečených topiramátom, ktoré mali dieťa s vrodenou malformáciou, sa objavuje zvýšené riziko malformácií v ďalších graviditách, keď sú vystavené vplyvu topiramátu.
- Vyšší výskyt nízkej pôrodnej hmotnosti (< 2500 gramov) v porovnaní s referenčnou skupinou.
- Zvýšená prevalencia malej veľkosti na gestačný vek (SGA; definovaná ako pôrodná hmotnosť pod 10. percentilom korigovaná pre gestačný vek, stratifikovaná podľa pohlavia). Dlhodobé dôsledky nálezov SGA nebolo možné stanoviť.

Indikovaná epilepsia

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

Indikovaná profylaxia migrény

Topiramát je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Dojčenie

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

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú toxicitu spôsobenú topiramátom (pozri časť 5.3). Účinok topiramátu na fertilitu u ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Talopam má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Topiramát pôsobí na centrálny nervový systém a môže vyvolávať ospalosť, závraty a iné súvisiace príznaky. Môže tiež spôsobiť poruchy videnia a/alebo rozmazané videnie. Tieto nežiaduce reakcie môžu byť

potenciálne nebezpečné u pacientov, ktorí vedú vozidlo alebo obsluhujú stroje, najmä v období, kým pacient nenadobudne s liekom skúsenosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť topiramátu bola hodnotená z databázy klinických skúšaní pozostávajúcej z 4 111 pacientov (3 182 užívajúcich topiramát a 929 placebo), ktorí sa zúčastnili 20 dvojito-zaslepených skúšaní a z 2 847 pacientov, ktorí sa zúčastnili 34 nezaslepených skúšaní s topiramátom v prídavnej liečbe primárnych generalizovaných tonicko-klonických záchvatov, parciálnych záchvatov, záchvatov spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom, v monoterapii novo alebo nedávno diagnostikovanej epilepsie alebo profylaxie migrény. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierne až stredne závažná. Nežiaduce reakcie identifikované v klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh (označené ako „*“) sú uvedené podľa výskytu v klinických skúšaní 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 $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Neznáme	nemožno určiť z dostupných údajov

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie topiramátu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída*				
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	leukopénia, trombocytopénia, lymfadenopatia, eozinofília	neutropénia*	
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita			alergický edém*
Poruchy metabolizmu a výživy		anorexia, znížená chuť do jedla	metabolická acidóza, hypokaliémia, zvýšená chuť do jedla, polydipsia	hyperchloremická acidóza, hyperamonémia*, hyperamone-mická encefalopatia*	

Psychické poruchy	depresia	bradyfrénia, insomnia, problém s vyjadrovaním, anxieta, stav zmätenosti, dezorientácia, agresivita, zmeny nálady, agitácia, striedanie nálad, depresívna nálada, hnev, abnormálne správanie	samovražedné myšlienky, samovražedné pokusy, halucinácie, psychotická porucha, sluchové halucinácie, vizuálne halucinácie, apatia, nedostatok spontánneho rečového prejavu, poruchy spánku, afektová labilita, znížené libido, roztržitosť, plač, dysfémia, euforická nálada, paranoja, neodbytnosť, záchvaty paniky, plačlivosť, poruchy čítania, začiatočná nespavosť, ľahostajnosť, abnormálne myslenie, strata libida, malátnosť, stredná nespavosť, roztržitosť, včasné ranné prebúdzanie, panická reakcia, povznesená nálada	mánia, panická porucha, pocit zúfalstva*, hypománia	
Poruchy nervového systému	parestézia, somnolencia, záchvaty	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, amnézia, kognitívna porucha, duševné poruchy, poruchy psychomotorických zručností, záchvat, abnormálna koordinácia, tremor, letargia, hypostézia, nystagmus, dysgeúzia, poruchy rovnováhy, dysartria,	znížená úroveň vedomia, konvulzie typu grand mal, porucha zorného poľa, komplexné parciálne záchvaty, poruchy reči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, porucha zmyslového vnímania, slinenie, hypersomnia, afázia, opakujúca sa reč, hypokinéza, dyskinéza, posturálne záchvaty, zlá kvalita spánku, pocit pálenia, strata zmyslového vnímania, parosmia, cerebrálny syndróm, dysestézia, hypogeúzia, stupor,	apraxia, každodenná porucha spánkového rytmu, hyperestézia, hyposmia, anosmia, esenciálny tremor, akinéza, nereagovanie na stimuly	

		intenčný tremor, sedácia	nemotornosť, aura, ageúzia, dysgrafia, dysfázia, periférna neuropatia, presynkopa, dystónia, mravčenie		
Poruchy oka		rozmazané videnie, diplopia, poruchy zraku	znížená zraková ostrosť, skotóm, myopia*, abnormálny pocit v oku*, suché oči, fotofóbia, blefarospazmus, zvýšené slzenie, fotopsia, mydriáza, presbyopia	jednostranná slepota, prechodná slepota, glaukóm, poruchy akomodácie, zmenené vizuálne vnímanie hĺbky, mihotavý skotóm, opuch očného viečka*, nočná slepota, amblyopia	glaukóm s uzavretým uhlom*, makulopatia*, porucha pohybov oka*, edém spojovky*, uveitída
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo, tinnitus, bolesť ucha	hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, ušný dyskomfort, porucha sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia, sínusová bradykardia, palpitácie		
Poruchy ciev			hypotenzia, ortostatická hypotenzia, sčervenanie, návaly horúčavy	Raynaudov fenomén	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, epistaxa, upchanie nosa, rinorea, kašeľ	námahové dyspnoe, hypersekrécia paranazálnych dutín, dysfónia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, hnačka	vracanie, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, bolesť brucha, sucho v ústach,	pankreatitída, flatulencia, gastroezofageálny reflux, bolesť v dolnej časti brucha, orálna hypestézia, krvácanie d'asien, abdominálna distenzia,		

		žalúdočný dyskomfort, orálna parestézia, gastritída, abdominálny dyskomfort	epigastrický dyskomfort, citlivosť brucha, hypersekrécia slín, bolesť v ústach, zapáchajúci dych, glosodýnia		
Poruchy pečene a žlčových ciest				hepatitída, zlyhanie pečene	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia, vyrážka, pruritus	anhydróza, hypestézia tváre, žihľavka, erytém, generalizovaný pruritus, makulárna vyrážka, zmena farby kože, alergická dermatitída, opuch tváre	Stevensov- Johnsonov syndróm*, multiformný erytém*, abnormálny pach kože, periorbitálny edém*, lokalizovaná žihľavka	toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, svalové kŕče, myalgia, zášklby svalov, svalová slabosť, muskuloskele- tálna bolesť na hrudi	opuch kĺbov*, muskuloskeletálna strnulosť, bolesť v boku, svalová únava	dyskomfort končatín*	
Poruchy obličiek a močových ciest		nefrolitiáza, polakizúria, dyzúria, nefrokalci- nóza*	močové kamene, inkontencia moču, hematúria, inkontinencia, nutkanie na močenie, renálna kolika, renálna bolesť	uretrálne kamene, renálna tubulárna acidóza*	
Poruchy reprodukč- ného systému a prsníkov			erektálna dysfunkcia, sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	pyrexia, asténia, podráždenosť, poruchy chôdze, abnormálny pocit, malátnosť	hypertermia, smäd, ochorenie podobné chrípke*, pomalosť, periférny chlad, pocit opitosti, pocit nervozity	edém tváre	

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

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

Pediatrická populácia

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

- znížený apetít
- zvýšený apetít
- hyperchloremickú acidózu
- hypokaliémiu
- abnormálne správanie
- agresivitu
- apatiu
- iniciálnu insomniu
- samovražedné myšlienky
- poruchy pozornosti
- letargiu
- cirkadiánne poruchy spánkového rytmu
- zlú kvalitu spánku
- zvýšené slzenie
- sínusovú bradykardiu
- abnormálne pocity
- poruchy chôdze

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

- eozinofíliu
- psychomotorickú hyperaktivitu
- závrat
- vracanie
- hypertermiu
- pyrexiiu
- poruchu učenia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky a symptómy

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

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Topiramát je klasifikovaný ako monosacharid substituovaný sulfamátom. Presný mechanizmus, akým topiramát uplatňuje svoje účinky proti záchvatom a na profylaxiu migrény, nie je známy. Elektrofyziológickými a biochemickými štúdiami na tkanivových kultúrach neurónov sa zistili tri vlastnosti, ktoré prispievajú k antiepileptickému účinku topiramátu.

Akčné potenciály, ktoré opakovane vznikajú počas pretrvávajúcej depolarizácie neurónov, boli topiramátom blokované v závislosti od času, čo pripomína blokádu napäťovo závislých sodíkových kanálov. Topiramát zvyšuje frekvenciu, ktorou kyselina 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 blokovaný 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 izoenzyмы 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 liečbou topiramátom sa nepreukázala žiadna korelácia medzi plazmatickými hladinami topiramátu na konci dávkového intervalu a jeho klinickou účinnosťou. U ľudí sa nepreukázal žiadny vývoj tolerancie voči topiramátu.

Epilepsia s absenciou záchvatov

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 štúdi TOPAMAT-ABS-001 a maximum toho, čo bolo menšie z 9 mg/kg/denne alebo 400 mg/denne v štúdi CAPSS-326. Tieto štúdie neposkytli dostatočný dôkaz na dosiahnutie záveru ohľadom účinnosti alebo bezpečnosti u pediatrickej populácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

a zaznamenalo sa signifikantné zvýšenie renálneho klírensu 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 jednotlivej perorálnej dávke u zdravých osôb. Pacientom s normálnou funkciou obličiek môže trvať 4 - 8 dní, kým dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie. Priemerná hodnota maximálnej koncentrácie C_{max} po opakovaných perorálnych dávkach 100 mg podávaných dvakrát denne zdravým osobám bola 6,76 µg/ml. Po podaní opakovaných dávok 50 mg a 100 mg topiramátu dvakrát denne bol priemerný plazmatický eliminačný polčas približne 21 hodín.

Používanie s inými antiepileptikami

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

Porucha funkcie obličiek

Plazmatický a renálny klírens topiramátu sa znižujú u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min). U pacientov s poškodenou funkciou obličiek sa po podaní dávky očakávajú vyššie rovnovážne koncentrácie topiramátu v plazme v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Navyše, u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa očakáva dlhšia doba na dosiahnutie rovnovážneho stavu pri každej dávke. U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie sa odporúča podanie polovice zvyčajnej začiatocnej a udržiavacej dávky.

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia (farmakokinetika, do 12 rokov)

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

U juvenilných potkanov mala denná dávka topiramátu do 300 mg/kg/deň počas vývojového obdobia zodpovedajúceho detstvu a adolescencii za následok toxicitu ako u dospelých zvierat (pokles v požívaní potravy s poklesom hmotnostného prírastku, centrilobulárna hepatocelulárna hypertrofia). Nezaznamenal sa žiadny vplyv na rast dlhej kosti (tíbia) alebo na minerálnu densitu kosti (femur), obdobie pred odstavením a reprodukčný vývoj, neurologický vývoj (vrátane posúdenia pamäte a učenia), párenie a fertilitu alebo hysterotomické parametre.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

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

Obal tablety - Talopam 25 mg:

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

Obal tablety - Talopam 50 mg:

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

Obal tablety – Talopam 100 mg:

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023