

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topiramat Mylan 25 mg potahované tablety
Topiramat Mylan 50 mg potahované tablety
Topiramat Mylan 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Topiramat Mylan 25 mg: bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „G“ na jedné straně a „TO“ nad „25“ na druhé straně.
Topiramat Mylan 50 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „G“ na jedné straně a „TO“ nad „50“ na druhé straně.
Topiramat Mylan 100 mg: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým „G“ na jedné straně a „TO“ nad „100“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie dospělých, dospívajících a dětí od 6 let věku s parciálními epileptickými záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní a s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty.

Doplňková terapie dětí od 2 let věku, dospělých a dospívajících s parciálními epileptickými záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní nebo s primárními generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a léčba záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem.

Topiramát je po důkladném zvážení jiných možných léčebných postupů určen k profylaxi migrenózních bolestí hlavy u dospělých. Topiramát není určen k akutní léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Všeobecně

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

K optimalizaci léčby přípravkem Topiramat Mylan není nutné monitorovat plazmatické koncentrace topiramátu. Ve vzácných případech, při doplnění topiramátu k fenytoinu, může být k docílení optimální klinické odezvy zapotřebí upravit dávkování fenytoinu. Přidání nebo vysazení fenytoinu a karbamazepinu při doplňkové léčbě přípravkem Topiramat Mylan může vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topiramat Mylan.

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

Monoterapie epilepsie

Všeobecně

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

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

Dospělí

Dávka a titrace se řídí klinickou odpovědí. Titrace by měla být zahájena dávkou 25 mg na noc po dobu 1 týdne. Dávka by poté měla být zvyšována v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech o 25 nebo 50 mg/den a podávána rozděleně ve dvou dávkách. Pokud pacient není schopen titrační režim snášet, mohou být sníženy přírůstky dávky nebo prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávky.

Doporučená úvodní dávka topiramátu při monoterapii činí pro dospělé 100 mg/den až 200 mg/den podaných rozděleně ve 2 dílích dávkách. Maximální doporučená dávka činí 500 mg/den ve 2 dílích dávkách. Někteří pacienti s refrakterními formami epilepsie tolerovali monoterapii v denní dávce 1000 mg topiramátu. Dávkovací schéma platí pro všechny dospělé osoby včetně starších, které netrpí ledvinovými poruchami.

Pediatrická populace (děti od 6 let věku)

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

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

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

Dospělí

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

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

Dávkovací schéma platí pro všechny dospělé osoby včetně starších, které netrpí ledvinovými poruchami (viz bod 4.4).

Pediatrická populace (děti od 2 let věku)

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

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

Migréna

Dospělí

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

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

Pediatrická populace

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

Všeobecná dávkovací doporučení pro topiramát u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ($Cl_{CR} \leq 70$ ml/min) dochází ke snížení plazmatické i renální

clearance topiramátu a je proto nutno jej podávat opatrně. U pacientů s prokázanou poruchou funkce ledvin může být prodloužena doba do dosažení rovnovážného stavu při každé dávce. Doporučuje se snížit zahajovací a udržovací dávku na polovinu (viz bod 5.2).

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

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Způsob podání

Perorální podání.

Topiramat Mylan lze užívat bez ohledu na příjem potravy. Tablety nemají být lámány. K dispozici jsou i jiné lékové formy topiramátu, a to zejména pro pacienty, kteří nemohou polykat celé tablety (př. děti, starší pacienti).

4.3 Kontraindikace

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

Profylaxe migrény v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, pokud neužívají vysoce účinnou formu antikoncepce.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

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

Oligohidróza

V souvislosti s použitím topiramátu byla hlášena oligohidróza (snížené pocení). Snížené pocení a hypertermie (zvýšení tělesné teploty) může nastat zejména u malých dětí vystavených vysoké okolní teplotě.

Poruchy nálady/deprese

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

Sebevražda/sebevražedné pokusy

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik ukázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika u topiramátu.

Ve dvojité zaslepených klinických studiích se příhody spojené se sebevraždou (sebevražedné myšlenky, sebevražedné pokusy a sebevražda) vyskytovaly u pacientů léčených topiramátem s frekvencí 0,5 % (46 z 8652 pacientů), tj. s téměř 3krát vyšší incidencí než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %; 8 ze 4045 pacientů).

Pacienty je proto nutno monitorovat s ohledem na výskyt známek sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich ošetřovatele) je nutno poučit, aby v případě výskytu sebevražedných myšlenek nebo chování vyhledali lékařskou pomoc.

Závažné kožní reakce

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

Nefrolitiáza

U některých pacientů, zejména s predispozicí k nefrolitiáze, může být zvýšeno riziko tvorby ledvinových kamenů a rozvoje doprovodných příznaků např. ledvinové koliky, bolesti ledvin nebo slabin.

K rizikovým faktorům nefrolitiázy patří nefrolitiáza v anamnéze, rodinná anamnéza nefrolitiázy a hyperkalciurie (viz níže „Metabolická acidóza“). Žádný z nich však neznamená jistou predikci tvorby kamenů během léčby topiramátem. Zvýšené riziko se týká zejména pacientů, kteří užívají ještě další léčivé přípravky spojené s nefrolitiázou.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} \leq 70$ ml/min) by měl být topiramát podáván s opatrností, protože plazmatická a renální clearance topiramátu je snížena. Specifická doporučení pro dávkování u pacientů se sníženou funkcí ledvin viz bod 4.2 Porucha funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchami jaterních funkcí je zapotřebí topiramát podávat s opatrností vzhledem k možnosti snížení clearance topiramátu.

Akutní myopie a syndrom sekundárního glaukomu s uzavřeným úhlem

U pacientů léčených topiramátem byl hlášen syndrom akutní myopie provázené sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. K symptomům patří náhlé snížení zrakové ostrosti a/nebo bolest očí.

Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat některé nebo všechny následující: myopii, mydriázu, změlčení přední komory očí, hyperemii (zarudnutí) oka, odchlípení cévnatky, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, makulární strie a zvýšení nitroočního tlaku. Tento syndrom zřejmě souvisí se supraciliární efuzí a výsledným posunutím čočky a duhovky směrem dopředu, čímž dochází ke vzniku sekundárního glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky se obvykle dostaví do 1 měsíce po zahájení léčby topiramátem. Na rozdíl od primárního glaukomu s uzavřeným úhlem, který je vzácný u lidí mladších 40 let, byl sekundární glaukom s uzavřeným úhlem v souvislosti s léčbou topiramátem hlášen u pediatrických i dospělých pacientů. Léčba spočívá v ukončení podávání topiramátu, a to co nejrychleji dle úsudku ošetřujícího lékaře a v zavedení příslušných opatření ke snížení nitroočního tlaku. Tato opatření většinou vedou ke snížení nitroočního tlaku.

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

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

Vady zorného pole

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

Metabolická acidóza

S léčbou topiramátem souvisí hyperchloremická metabolická acidóza bez aniontové mezery (tj. snížení sérového bikarbonátu pod normální referenční rozmezí při absenci respirační alkalózy). Toto snížení sérového bikarbonátu je způsobeno inhibičním účinkem topiramátu na renální karboanhydrázu. Obecně dochází ke snížení bikarbonátu v časném stadiu léčby, může se však objevit kdykoli v jejím průběhu. Tato snížení jsou obvykle lehká až středně těžká (průměrné snížení o 4 mmol/l u dávky 100 mg/den nebo vyšší u dospělých a u průměrné dávky 6 mg/kg/den u pediatrických pacientů). Vzácně může u pacientů dojít ke snížení na hodnoty nižší než 10 mmol/l. Stavby nebo terapie, které predisponují k acidóze (např. ledvinové choroby, těžké respirační poruchy, status epilepticus, průjem, chirurgické výkony, ketogenní dieta nebo některé léčivé přípravky) mohou potencovat účinek topiramátu na snížení bikarbonátu.

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

Chronická metabolická acidóza může u pediatrických pacientů snižovat rychlost růstu. Účinek topiramátu na následné kostní defekty nebyl v pediatrické ani dospělé populaci systematicky studován. V závislosti na základním onemocnění se při léčbě topiramátem doporučuje příslušné vyšetření včetně měření hladin bikarbonátu v séru. Pokud jsou přítomny příznaky a projevy (např. Kussmaulovo hluboké dýchání, dušnost, nechutenství, nevolnost, zvracení, nadměrná únava, tachykardie nebo arytmie), svědčící o přítomnosti metabolické acidózy, je doporučeno měření sérového bikarbonátu. Při rozvoji a přetrvávání metabolické acidózy je zapotřebí zvážit snížení dávky nebo vysazení topiramátu (postupným snižováním dávky).

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

Nutriční doplněk

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

Zhoršení kognitivních funkcí

Zhoršení kognitivních funkcí u nemocných s epilepsií je multifaktoriální a může být i důsledkem základní etiologie, samotné epilepsie nebo antiepileptické léčby. V literatuře existují zprávy o případech zhoršení kognitivních funkcí u dospělých v reakci na léčbu topiramátem, které vyžadovaly snížení dávky nebo přerušení léčby. Nicméně studie kognitivních dovedností u dětí léčených topiramátem jsou nedostatečné a jeho vliv v tomto ohledu musí být ještě objasněn.

Hyperamonemie a encefalopatie

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

U pacientů, u kterých dojde ke vzniku nevysvětlitelné letargie nebo změně mentálního stavu v souvislosti s monoterapií nebo přidavnou terapií topiramátem, je doporučeno zvážit možnost výskytu hyperamonemické encefalopatie a stanovit sérové hladiny amoniaku.

Ženy ve fertilním věku

Pokud je topiramát podáván těhotným ženám, může způsobit poškození plodu a růstovou retardaci plodu (malý vzrůst vzhledem ke gestačnímu věku a nízkou porodní hmotnost). Údaje z těhotenského registru North American Antiepileptic Drug u těhotných žen prokázaly průměrně 3krát vyšší prevalenci závažných kongenitálních malformací (4,3 %) při monoterapii topiramátem v porovnání s referenční skupinou bez antiepileptik (1,4 %). Údaje z dalších studií navíc naznačují, že kombinovaná antiepileptická léčba představuje vyšší riziko teratogenních účinků než monoterapie.

Před zahájením léčby topiramátem se má u žen ve fertilním věku provést těhotenský test a doporučit vysoce účinnou formu antikoncepce (viz bod 4.5). Pacientky mají být plně informovány o riziku souvisejícím s užíváním topiramátu během těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv topiramátu na jiná antiepileptika

Kombinace topiramátu s jinými antiepileptiky (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, primidon) nevedla ke změnám plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu s výjimkou ojedinělých případů, kdy přídavek topiramátu k fenytoinu může navodit zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu. Příčinou je možná inhibice specifické polymorfni izoformy enzymu cytochromu P450 (CYP2C19). U každého pacienta léčeného fenytoinem by proto při klinických projevech nebo příznacích toxicity měly být monitorovány hladiny fenytoinu.

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

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

Vliv jiných antiepileptik na topiramát

Fenytoin a karbamazepin snižují plazmatické koncentrace topiramátu. Jejich nasazení nebo vysazení při léčbě topiramátem může vyžadovat úpravu dávky topiramátu. Ta se stanoví titrací dávky až k dosažení klinické odpovědi. Nasazení nebo vysazení kyseliny valproové nevede ke klinicky významným změnám plazmatických koncentrací topiramátu, úprava dávkování topiramátu tedy není nutná. Interakce shrnuje následující tabulka:

Souběžně podávané antiepileptikum	Koncentrace antiepileptika	Koncentrace přípravku Topiramat Mylan
Fenytoin	** ↔	↓
Karbamazepin	↔	↓
Kyselina valproová	↔	↔
Lamotrigin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ = bez účinku na plazmatickou koncentraci (změny ≤ 15 %)

** = v jednotlivých případech zvýšení plazmatické koncentrace

↓ = pokles plazmatické koncentrace

NS = nebylo studováno

Další lékové interakce

Digoxin

Ve studii s jednorázovým podáním bylo při souběžném podání topiramátu zjištěno snížení plochy pod křivkou (AUC) sérové koncentrace digoxinu o 12 %. Klinický význam tohoto pozorování není prozatím zřejmý. Je-li topiramát nasazován nebo vysazován u pacientů léčených digoxinem, je nutné věnovat náležitou pozornost rutinnímu monitorování sérových hladin digoxinu.

Centrálně tlumivé látky

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

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)

Při podávání topiramátu s třezalkou tečkovanou může dojít ke snížení plazmatických koncentrací

vedoucí ke ztrátě účinnosti. Klinické studie posuzující tuto potenciální interakci nebyly provedeny.

Perorální antikoncepce

Ve farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků, která byla zaměřena na interakce antikoncepčního přípravku obsahujícího 1 mg norethisteronu (NET) a 35 µg ethinylestradiolu (EE) se souběžně užívaným přípravkem Topiramat Mylan v dávkách od 50 do 200 mg/den při absenci další medikace, nedošlo ke statisticky významným změnám plochy pod křivkou (AUC) žádné komponenty perorálního antikoncepčního přípravku. V jiné studii došlo ke statisticky významnému snížení expozice EE při podávání dávek 200, 400 a 800 mg/den (o 18 %, 21 %, resp. 30 %) jako doplňkové léčby epilepsie u pacientek užívajících kyselinu valproovou. Ani v jedné studii Topiramat Mylan (v dávkách 50 až 200 mg/den u zdravých dobrovolnic a 200 až 800 mg/den u pacientek s epilepsií) významně neovlivnil expozici NET. U pacientek s epilepsií bylo (při dávkách 200 – 800 mg/den) pozorováno na dávce závislé snížení expozice EE, u zdravých dobrovolnic však toto na dávce závislé snížení expozice EE (při dávkách 50 – 200 mg/den) pozorováno nebylo. Klinický význam těchto změn není znám.

U pacientek užívajících kombinovanou hormonální antikoncepci zároveň s topiramátem je zapotřebí počítat s možností snížení antikoncepční účinnosti a zvýšení možnosti výskytu intermenstruačního krvácení. Pacientky užívající antikoncepci obsahující estrogeny je zapotřebí vyzvat k hlášení jakýchkoli změn menstruačního krvácení. Antikoncepční účinnost může být snížena i při absenci intermenstruačního krvácení.

Lithium

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

Risperidon

Studie lékových interakcí při jednorázovém podání zdravým dobrovolníkům a opakovaném podání pacientům s bipolární poruchou prokázala podobné výsledky. Při souběžném podání s topiramátem ve zvyšujících se dávkách 100, 250 a 400 mg/den došlo ke snížení systémové expozice risperidonu (podávaného v dávkách v rozmezí od 1 do 6 mg/den) (16 % a 33 % pro AUC v rovnovážném stavu při podávání dávek 250 a 400 mg/den). Rozdíly v AUC pro celkovou účinnou frakci však nebyly u léčby samotným risperidonom a kombinovanou léčbou s topiramátem statisticky významné. Byla pozorována minimální změna farmakokinetiky celkové účinné frakce (risperidonu a 9-hydroxyrisperidonu) a nebyla pozorována žádná změna 9-hydroxyrisperidonu. Nedošlo k významným změnám v systémové expozici celkové účinné frakce risperidonu ani topiramátu. Byl-li topiramát přidán ke stávající léčbě risperidonom (1 – 6 mg/den), byly nežádoucí účinky hlášeny častěji (90 % oproti 54 %) než před přidáním topiramátu (250 – 400 mg/den). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při přidání topiramátu k léčbě risperidonom byly somnolence (27 %, resp. 12 %), parestézie (22 %, resp. 0 %) a nauzea (18 %, resp. 9 %).

Hydrochlorothiazid (HCTZ)

V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika HCTZ (25 mg každých 24 hod) a topiramátu (96 mg každých 12 hod) v rovnovážném stavu po samostatném i při souběžném podání. Při přidání HCTZ k topiramátu došlo ke zvýšení C_{max} topiramátu o 27 % a ke zvýšení AUC o 29 %. Klinický význam této změny není znám. Přidání HCTZ k léčbě topiramátem může vyžadovat

úpravu dávkování topiramátu. Farmakokinetika HCTZ v rovnovážném stavu nebyla souběžným podáním topiramátu významně ovlivněna. Klinické laboratorní výsledky ukazují na snížení sérové hladiny draslíku po podání topiramátu nebo HCTZ, které bylo vyšší při současném podání HCTZ a topiramátu.

Metformin

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

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

Pioglitazon

V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika pioglitazonu a topiramátu v rovnovážném stavu po podání pioglitazonu samostatně i v kombinaci s topiramátem. Bylo shledáno 15% snížení $AUC_{\tau,ss}$ pioglitazonu bez ovlivnění $C_{max,ss}$. Tento údaj nebyl statisticky významný. Dále bylo zaznamenáno 13% a 16% snížení $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktivního hydroxy-metabolitu a 60% snížení $C_{max,ss}$ a $AUC_{\tau,ss}$ aktivního keto-metabolitu. Klinický význam těchto výsledků není znám.

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

Glibenklamid

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

Pokud je léčba topiramátem doplněna glibenklamidem nebo naopak, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost rutinním kontrolám kompenzace diabetu.

Další formy interakcí

Léky predisponující k nefrolitiáze

Topiramát Mylan může v kombinaci s jinými přípravky s predispozicí k nefrolitiáze toto riziko dále zvýšit. Při užívání topiramátu je proto třeba se uvedeným přípravkům vyhnout, neboť mohou navodit příhodné prostředí pro zvýšenou tvorbu ledvinových kamenů.

Kyselina valproová

Souběžné podávání topiramátu a kyseliny valproové bylo u pacientů, kteří snášeli oba léčivé přípravky

jednotlivě, spojováno s hyperamonemií s projevy nebo bez projevů encefalopatie. Ve většině případů známky a příznaky vymizely s vysazením jednoho z léčivých přípravků (viz bod 4.4 a 4.8). Tento nežádoucí účinek nepatří k farmakokinetickým interakcím.

Hypotermie, definovaná jako neúmyslný pokles teploty tělesného jádra na $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, byla hlášena v souvislosti se současným užíváním topiramátu a kyseliny valproové (VPA), a to jak ve spojení s hyperamonemií, tak při její absenci. Tento nežádoucí účinek se může u pacientů užívajících současně topiramát a valproát objevit po zahájení léčby topiramátem nebo po zvýšení denní dávky topiramátu.

Warfarin

U pacientů léčených topiramátem v kombinaci s warfarinem bylo hlášeno zkrácení protrombinového času/mezinárodního normalizovaného poměru (PT/INR). Proto je u pacientů léčených souběžně topiramátem a warfarinem nutno pečlivě sledovat INR.

Další farmakokinetické studie lékových interakcí

Byly provedeny klinické studie k ověření možných farmakokinetických lékových interakcí mezi topiramátem a jinými léčivy. Změny $C_{\max}$ a AUC jako výsledek interakcí jsou shrnuty níže. Druhý sloupec (koncentrace souběžně podaného léčiva) uvádí, jak se změní koncentrace souběžně podávaného léčiva uvedeného v prvním sloupci po přidání topiramátu. Třetí sloupec (koncentrace topiramátu) uvádí vliv současně podaného léčiva uvedeného v prvním sloupci na koncentraci topiramátu.

Shrnutí výsledků dalších farmakokinetických hodnocení lékových interakcí

Souběžně podávané léčivo	Koncentrace souběžně podávaného léčiva ^a	Koncentrace topiramátu ^a
Amitriptylin	$\leftrightarrow$ 20% zvýšení $C_{\max}$ a AUC metabolitu nortriptylinu	NS
Dihydroergotamin (perorální a subkutánní)	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Haloperidol	$\leftrightarrow$ 31% zvýšení AUC redukováného metabolitu	NS
Propranolol	$\leftrightarrow$ 17% zvýšení $C_{\max}$ u 4-OH propranololu (topiramát 50 mg každých 12 hod)	9% a 16% zvýšení $C_{\max}$ 9% a 17% zvýšení AUC (40, resp. 80 mg propranololu každých 12 hod)
Sumatriptan (perorální a subkutánní)	$\leftrightarrow$	NS
Pizotifen	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Diltiazem	25% snížení AUC diltiazemu a 18% snížení DEA a $\leftrightarrow$ DEM*	20% zvýšení AUC
Venlafaxin	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Flunarizin	16% zvýšení AUC (topiramát 50 mg každých 12 hod) ^b	$\leftrightarrow$

^a = hodnoty v % jsou průměrné změny $C_{\max}$ nebo AUC u monoterapie

$\leftrightarrow$ = žádný účinek na $C_{\max}$ a AUC ($\leq 15\%$ změna) původního léčiva

NS = nebylo studováno

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecné riziko související s epilepsií a antiepileptickou léčbou

U žen, které mohou otěhotnět, je třeba se poradit se specialistou. Je nutné zhodnotit antiepileptickou léčbu u žen plánujících těhotenství. U žen, které se léčí na epilepsii, je třeba se vyhnout náhlému ukončení antiepileptické léčby, protože by mohlo dojít k výskytu záchvatů, což by mohlo mít závažné důsledky pro ženu a nenarozené dítě.

Kdykoli je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože kombinovaná léčba může souviset s vyšším rizikem kongenitálních malformací ve srovnání s monoterapií, v závislosti na současně podávané antiepileptické léčbě.

Riziko související s topiramátem

Topiramát byl teratogenní u myší, potkanů a králíků (viz bod 5.3). U potkanů přestupuje topiramát placentární bariéru.

U člověka topiramát přestupuje placentou a podobné koncentrace byly hlášeny v pupečnickové i mateřské krvi.

Klinické údaje z těhotenských registrů naznačují, že děti vystavené působení topiramátu v monoterapii mají:

- zvýšené riziko kongenitálních malformací (zejména rozštěp rtu/patra, hypospadie a anomálie různých tělesných systémů) následkem expozice v průběhu prvního trimestru těhotenství. Údaje z těhotenského registru North American Antiepileptic Drug prokázaly průměrně 3krát vyšší prevalenci závažných kongenitálních malformací (4,3 %) při monoterapii topiramátem v porovnání s referenční skupinou bez antiepileptik (1,4 %). Údaje z dalších studií navíc naznačují, že kombinovaná antiepileptická léčba představuje vyšší riziko teratogenních účinků než monoterapie. Z hlášení vyplývá, že riziko je závislé na dávce; účinky byly pozorovány u všech dávek. Zdá se, že u žen, které užívaly topiramát a mají dítě s kongenitální malformací, existuje při následném těhotenství zvýšené riziko malformací při expozici topiramátu;
- vyšší prevalenci nízké porodní hmotnosti (< 2500 g) ve srovnání s referenční skupinou;
- zvýšenou prevalenci hypotrofie plodu vzhledem ke svému gestačnímu věku (SGA, konstitučně malý plod definovaný jako porodní hmotnost pod 10. percentilem v přepočtu podle gestačního věku, stratifikace dle pohlaví). Dlouhodobé následky SGA nálezů nebylo možné určit.

Indikace epilepsie

Doporučuje se zvážit jiné možnosti léčby u žen, které mohou otěhotnět. Jestliže ženy v reprodukčním věku užívají topiramát, je doporučeno používat vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.5) a žena má být dobře informována o známých rizicích nekontrolované epilepsie na těhotenství a potenciálních rizicích léčivého přípravku pro plod. U žen plánujících těhotenství je ještě před početením doporučena návštěva lékaře kvůli zhodnocení dosavadní léčby a zvážení jiných možností léčby. V případě podávání v průběhu prvního trimestru je nutné provádět pečlivé prenatální sledování.

Indikace profylaxe migrény

Topiramát je kontraindikován v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, pokud neužívají vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz body 4.3 a 4.5).

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování topiramátu do mléka. Vylučování topiramátu do lidského mateřského mléka nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Omezená pozorování u pacientek naznačují extenzivní exkreci topiramátu do lidského mléka. Účinky, které byly pozorovány u kojených novorozenců/kojenců léčených matek zahrnovaly průjem, ospalost, podrážděnost a nedostatečný přírůstek tělesné hmotnosti. Z tohoto důvodu je nutno rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu topiramátem, s ohledem na zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby topiramátem pro matku (viz bod 4.4).

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Topiramát má minimální nebo jen mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Topiramát působí na centrální nervový systém a může způsobovat ospalost, závratě nebo další podobné příznaky. Rovněž může způsobovat zrakové poruchy a/nebo rozmazané vidění. Tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné při řízení nebo obsluze strojních zařízení, zejména do doby, dokud nebude zjištěna pacientova individuální vnímavost k léčivému přípravku.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost topiramátu byla vyhodnocena z databáze klinických studií, která zahrnovala 4111 pacientů (3182 užívajících topiramát a 929 užívajících placebo); tito pacienti se účastnili 20 dvojitě zaslepených studií. Dalších 2847 pacientů se účastnilo 34 otevřených klinických studií s topiramátem v doplňkové léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických křečí, parciálních záchvatů, záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem, v monoterapii nově nebo nedávno diagnostikované epilepsie nebo v profylaxi migrény. Většinou byly nežádoucí účinky lehké nebo středně těžké. Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích a během post-marketingového sledování (označeno „*“) jsou uvedeny podle výskytu v klinických studiích v Tabulce 1 s těmito četnostmi:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

snížení tělesné hmotnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Nazofaryngitida*				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, eozinofilie	Neutropenie*	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita			Alergický otok*
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, snížení chuti k jídlu	Metabolická acidóza, hypokalemie, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie	Hyperchloremická acidóza, hyperamonemie*, hyperamonemická encefalopatie*	
Psychiatrické poruchy	Deprese	Bradyfrenie, insomnie, problém s vyjadřováním, úzkost, stav zmatenosti, dezorientace, agresivita, změna nálady, agitovanost, výkyvy nálad, depresivní nálada, vztek, abnormální chování	Sebevražedné představy, sebevražedné pokusy, halucinace, psychotická porucha, sluchové halucinace, zrakové halucinace, apatie, nedostatek spontánní řeči, porucha spánku, afektivní labilita, snížení libida, neklid, pláč, dysfemie, euforická nálada, paranoia, perseverace, ataky paniky, lítostivost, porucha čtení, časná insomnie, plochá afektivita, abnormální myšlení, ztráta libida, lhostejnost, střední insomnie, nesoustředěnost, brzké ranní probouzení, panická reakce, povznesená nálada	Mánie, panická porucha, pocit beznaděje*, hypománie	

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému	Parestézie, somnolence, závratě	Porucha pozornosti, porucha paměti, amnézie, kognitivní porucha, mentální porucha, porucha psycho-motorických dovedností, konvulze, abnormální koordinace, tremor, letargie, hypestézie, nystagmus, dysgeuzie, porucha rovnováhy, dysartrie, intenzívní tremor, sedace	Snížená úroveň vědomí, konvulze typu grand mal, defekt zorného pole, komplexní parciální záchvat, porucha řeči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, senzorická porucha, slinění, hypersomnie, afázie, opakovaná řeč, hypokineze, dyskineze, posturální závratě, špatná kvalita spánku, pocit pálení, ztráta senzitivity, parosmie, cerebelární syndrom, dysestézie, hypogeuzie, stupor, nemotornost, aura, ageuzie, dysgrafie, dysfázie, periferní neuropatie, presynkopa, dystonie, mravenčení	Apraxie, cirkadiánní porucha spánkového rytmu, hyperestézie, hyposmie, anosmie, esenciální tremor, akineze, neodpovídání na podněty	
Poruchy oka		Rozmazané vidění, diplopie, porucha zraku	Snížení zrakové ostrosti, skotom, myopie*, abnormální pocit v oku*, suché oko, fotofobie, blefarospasmus, zvýšená tvorba slz, fotopsie, mydriáza, presbyopie	Jednostranná slepota, přechodná slepota, glaukom, porucha akomodace, změna hloubky vidění, mihotavý skotom, otok očních víček*, noční slepota, amblyopie	Glaukom s uzavřeným úhlem*, makulopatie*, porucha hybnosti oka*, otok spojivky*, uveitida
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo, tinitus, bolest ucha	Hluchota, jednostranná hluchota, neurosenzorická hluchota, nepříjemný pocit v uchu, porucha sluchu		
Srdeční poruchy			Bradykardie, sinusová bradykardie, palpitace		
Cévní poruchy			Hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly, návaly horka	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, epistaxe, kongesce nosní sliznice, rinorea, kašel*	Námahová dušnost, hypersekrece v paranazálních dutinách, dysfonie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Gastro-intestinální poruchy	Nauzea, průjem	Zvracení, zácpa, bolest v horní části břicha, dyspepsie, bolest břicha, sucho v ústech, žaludeční dyskomfort, orální parestézie, gastritida, břišní dyskomfort	Pankreatitida, flatulence, gastroezofageální reflux, bolest v podbřišku, orální hypestézie, krvácení dásní, distenze břicha, dyskomfort v epigastriu, citlivost břicha, hypersekrece slin, bolest úst, zápach dechu, glosodyníe		
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida, selhání jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, vyrážka, pruritus	Anhidróza, hypestézie obličeje, kopřivka, erytém, generalizovaný pruritus, makulózní vyrážka, změna zbarvení pokožky, alergická dermatitida, otok obličeje	Stevens-Johnsonův syndrom*, erythema multiforme*, abnormální zápach kůže, periorbitální otok*, lokalizovaná kopřivka	Toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, svalový spasmus, myalgie, svalové záškuby, svalová slabost, muskulo-skeletální bolest na hrudi	Otok kloubů*, muskuloskeletální ztuhlost, bolest ve slabinách, svalová únava	Dyskomfort končetin*	
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, polakisurie, dysurie, nefrokalcinóza*	Ledvinové kameny, inkontinence, hematurie, inkontinence, naléhavé močení, renální kolika, bolest ledvin	Kameny v močovodu, renální tubulární acidóza*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erektilní dysfunkce, sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Pyrexie, astenie, podrážděnost, poruchy chůze, abnormální pocit, malátnost	Hypertermie, žízeň, onemocnění podobné chřipce*, stagnace, chladné končetiny, pocit opilosti, pocit rozčeslosti	Otok obličeje, kalcinóza	
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti*	Přítomnost krystalů v moči, abnormální výsledky testu tandemové chůze, snížení počtu bílých krvinek, vzestup jaterních enzymů	Snížení bikarbonátu v krvi	
Sociální okolnosti			Poruchy učení		

* Identifikováno jako nežádoucí účinek ze spontánních post-marketingových hlášení. Frekvence výskytu byla určena na základě incidence v klinických studiích, nebo byla vypočítána v případech, že se nežádoucí účinek v klinických studiích nevyskytl.

Kongenitální malformace a růstová retardace plodu (viz bod 4.4 a bod 4.6)

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky častější ($\geq$ dvojnásobně) u dětí než u dospělých ve dvojité zaslepených kontrolovaných studiích zahrnují:

- snížení chuti k jídlu,
- zvýšení chuti k jídlu,
- hyperchloremickou acidózu,
- hypokalemii,
- abnormální chování,
- agresivitu,
- apatii,
- iniciální insomni,
- sebevražedné myšlenky,
- poruchu pozornosti,
- letargii,
- cirkardiánní poruchu spánkového rytmu,
- špatnou kvalitu spánku,
- zvýšenou tvorbu slz,
- sinusovou bradykardii,
- abnormální pocity,
- poruchy chůze.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u dětí ale nikoli u dospělých v dvojité zaslepených kontrolovaných studiích, zahrnují:

- eozinofilii,
- psychomotorickou hyperaktivitu,
- vertigo,
- zvracení,
- hypertermii,
- pyrexii,
- narušenou schopnost učení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Byly hlášeny případy předávkování topiramátem. K známám a příznakům patřily křeče, ospalost, poruchy řeči, rozmazané vidění, dvojité vidění, narušené myšlenkové pochody, letargie, abnormální koordinace, stupor, hypotenze, bolest břicha, agitovanost, závratě a deprese. Ve většině případů nebyly klinické důsledky závažné, byla však hlášena úmrtí po současném předávkování více přípravky včetně topiramátu.

Předávkování topiramátem může vyústit v těžkou metabolickou acidózu (viz bod 4.4).

Léčba

V případě předávkování má být podávání topiramátu přerušeno a má být podávána obecná podpůrná léčba, dokud nebude snížena či odstraněna klinická toxicita. Pacient by měl být dobře hydratován. Účinným prostředkem eliminace topiramátu z těla je hemodialýza. Podle uvážení lékaře mohou být přijata další opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX11

Mechanismus účinku

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

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

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

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

Topiramát inhibuje kromě toho i některé izoenzymy karboanhydrázy. Tento farmakologický účinek je

mnohem slabší než analogický účinek acetazolamidu, známého inhibitoru karboanhydrázy, a není považován za zásadní složku antiepileptického účinku topiramátu.

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

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

Pediatrická populace

Záchvaty absencí

Byly provedeny dvě malé jednoramenné studie s dětmi ve věku 4 až 11 let (CAPSS-326 a TOPAMAT-ABS-001). Jedna zahrnovala 5 dětí a další 12 dětí, před tím, než byla předčasně ukončena z důvodu nedostatku terapeutické odpovědi. Dávky použité v těchto studiích byly až do cca 12 mg/kg ve studii TOPAMAT-ABS-001 a vyšší z dávek 9 mg/kg/den nebo 400 mg/den ve studii CAPSS-326. Tyto studie neposkytly dostatečné důkazy pro stanovení závěru ohledně účinnosti a bezpečnosti u pediatrické populace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Absorpce

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

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

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny představuje zpravidla 13 až 17 %. Na povrchu erytrocytů nebo v erytrocytech bylo pozorováno vazebné místo s nízkou kapacitou pro topiramát, které je saturovatelné při plazmatických koncentracích vyšších než 4 µg/ml. Distribuční objem se měnil v opačném poměru k dávce. Průměrný zdánlivý distribuční objem se podařilo stanovit na 0,80 až 0,55 l/kg hmotnosti po

jednotlivé dávce v rozpětí 100 až 1 200 mg. Byl zaznamenán vliv pohlaví na distribuční objem. Hodnoty získané u žen představují přibližně 50 % hodnot mužů. To pravděpodobně souvisí s vyšším podílem tělesného tuku u pacientek a nemá klinický význam.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Užívání s jinými antiepileptiky

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

Porucha funkce ledvin

Plazmatická a renální clearance topiramátu se snižují u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{Cl}_{\text{CR}} \leq 70 \text{ ml/min}$). U pacientů s poruchami funkce ledvin se proto předpokládá vyšší rovnovážná plazmatická koncentrace než u jedinců s fyziologickou funkcí ledvin. Kromě toho pacienti s poruchou funkce ledvin vyžadují delší dobu pro dosažení rovnovážného stavu po každé dávce. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje polovina obvyklé zahajovací a udržovací dávky.

Topiramát je účinně odstraňován z plazmy hemodialýzou. Dlouhé období hemodialýzy může způsobit pokles koncentrace topiramátu pod úroveň, které jsou nutné k udržení antiepileptického účinku. Aby se zabránilo rychlému poklesu plazmatické koncentrace topiramátu při hemodialýze, může být nutná doplňková dávka topiramátu. Vlastní úprava dávkování by měla zohledňovat 1) trvání dialýzy, 2)

rychlost clearance použitého dialyzačního systému, a 3) efektivní renální clearance topiramátu u pacienta na dialýze.

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance topiramátu je u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater snižena v průměru o 26 %. Proto by měl být pacientům s poruchou funkce jater topiramát podáván s opatrností.

Starší pacienti

U starších osob se plazmatická clearance topiramátu nemění, pokud však pacienti současně netrpějí ledvinovým onemocněním.

Pediatrická populace (farmakokinetika u dětí do 12 let)

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

Studie na nedospělých zvířatech

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Mikrokryсталická celulóza, povidon K29-32, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Topiramat Mylan 25 mg:

Oxid titaničitý (E 171)

Hypromelosa (E 464)

Makrogol 400

Polysorbát 80 (E 433)

Topiramat Mylan 50 mg:

Oxid titaničitý (E 171)

Hypromelosa (E 464)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E 172)

Topiramat Mylan 100 mg:

Oxid titaničitý (E 171)

Hypromelosa (E 464)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry obsahující 10, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 200 potahovaných tablet
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Topiramat Mylan 25 mg: 21/260/07-C
Topiramat Mylan 50 mg: 21/261/07-C
Topiramat Mylan 100 mg: 21/262/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 4. 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 27. 05. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 5. 2023