

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Topilex 25 mg potahované tablety  
Topilex 50 mg potahované tablety  
Topilex 100 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25, 50 nebo 100 mg topiramátu.

Pomocné látky se známým účinkem:

25 mg potahované tablety:

Jedna tableta obsahuje 0,4 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

50 mg potahované tablety:

Jedna tableta obsahuje 0,4 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

100 mg potahované tablety:

Jedna tableta obsahuje 0,05 mg hlinitého laku oranžové žluti (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Topilex 25 mg jsou bílé kulaté bikonvexní potahované tablety.

Topilex 50 mg jsou žluté kulaté bikonvexní potahované tablety.

Topilex 100 mg jsou oranžové oválné bikonvexní potahované tablety.

### 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 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

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

K optimalizaci léčby přípravkem Topilex 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 Topilex může vyžadovat úpravu dávkování přípravku Topilex.

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.

#### Dívky a ženy ve fertilním věku

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

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

#### Monoterapie epilepsie

##### *Všeobecně*

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

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

##### *Dospělí*

Dávka a titrace se řídí klinickou odpovědí. Titrace má být zahájena dávkou 25 mg na noc po dobu 1 týdne. Dávka má být poté 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 dílčích dávkách. Maximální doporučená dávka činí 500 mg/den ve 2 dílčích 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 má být zahájena dávkou 0,5 až 1 mg/kg na noc po dobu prvního týdne. Dávkování má být poté zvyšováno v týdenních nebo dvoutýdenních intervalech o 0,5–1 mg/kg/den, a dávka má být podávána rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Pokud dítě není schopno titrační režim tolerovat, mohou být sníženy přírůstky dávky nebo prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávky.

Doporučená úvodní dávka topiramátu při monoterapii u dětí ve věku od 6 let je 100 mg/den

v závislosti na klinické odpovědi (tj. u dětí ve věku 6 – 16 let přibližně 2,0 mg/kg/den).

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 má být zahájena dávkou 25 – 50 mg na noc po dobu jednoho týdne. Bylo hlášeno použití nižších úvodních dávek, které však nebylo systematicky studováno. Dávka má 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 přípravku Topilex (topiramát) při doplňkové léčbě činí přibližně 5 až 9 mg/kg/den, podávaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Titrace má být zahájena první týden dávkou 25 mg na noc (nebo nižší, v rozmezí 1 až 3 mg/kg/den). Poté má 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/den 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 má být zahájena dávkou 25 mg na noc po dobu jednoho týdne. Dávka má být dále zvyšována v týdenních intervalech o 25 mg/den. Pokud pacient není schopen titrační režim tolerovat, mohou být prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávek.

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 Topilex (topiramát) doporučen k léčbě nebo prevenci migrény u dětí.

#### Všeobecná dávkovací doporučení pro přípravek Topilex u zvláštních skupin pacientů

##### *Pacienti s poruchou 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

polovina úvodní a udržovací dávky (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 Topilex, 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).

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### Způsob podání

Topilex je k dispozici ve formě potahovaných tablet. Potahované tablety se nedoporučuje dělit. Topilex lze užívat bez ohledu na příjem potravy.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Profylaxe migrény:

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

Epilepsie:

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V situacích, kdy je z lékařského hlediska požadováno rychlé vysazení topiramátu, se doporučuje příslušné monitorování (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 současně užívaných antiepileptik, vývoje onemocnění nebo paradoxního účinku.

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

#### Oligohidróza

V souvislosti s užíváním topiramátu byla hlášena oligohidróza (snížené pocení). Snížené pocení a hypertermie (zvýšení tělesné teploty) se mohou vyskytnout zejména u dětí vystavených vysoké okolní teplotě.

### Poruchy nálady/deprese

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

### Sebevražda/sebevražedné představy

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

Ve dvojitě zaslepených klinických studiích se příhody spojené se sebevraždou (sebevražedné představy, sebevražedné pokusy a sebevražda) vyskytovaly u pacientů léčených topiramátem s frekvencí 0,5 % (46 z 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 představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacienty (a jejich ošetřovatele) je nutno poučit, aby v případě výskytu sebevražedných představ 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 Topilex 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 slabín.

K rizikovým faktorům nefrolitiázy patří nefrolitiáza v anamnéze, rodinná anamnéza nefrolitiázy a hyperkalciurie (viz níže – Metabolické riziko a následky). 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.

### Snížená funkce ledvin

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

### Snížené jaterní funkce

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 z následujících: myopii, mydriázu, změlčení přední komory oční, hyperemii (zarudnutí oka), odchlípení cévnatky, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, makulární strie a zvýšení nitroočního tlaku. Tento syndrom zřejmě souvisí se supraciliární efuzí a výsledným posunutím čočky a duhovky směrem dopředu, 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 co nejrychlejší ukončení podávání topiramátu ošetřujícím lékařem 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 hodnoceních byla většina těchto příhod vratná po vysazení topiramátu. Jestliže se kdykoli během léčby topiramátem objeví vady v zorném poli, je třeba zvážit ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

#### Metabolická acidóza a následky

S léčbou topiramátem souvisí hyperchloremická metabolická acidóza (tj. snížení sérového bikarbonátu pod normální referenční rozmezí při absenci respirační alkalózy) bez „anion gap“. 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 mírná až středně závažná (průměrné snížení o 4 mmol/l u dávky 100 mg/den nebo vyšší u dospělých a při podávání přibližně 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, závažné 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 další kostní defekty nebyl u dospělé populace systematicky studován. Byla provedena jednoroční otevřená studie u pediatrických pacientů ve věku 6 až 15 let (viz bod 5.1).

V závislosti na základním onemocnění se při léčbě topiramátem doporučuje příslušné vyšetření včetně hladin bikarbonátu v séru. Jsou-li přítomny známky nebo příznaky ukazující na metabolickou acidózu (např. Kassmaulovo hluboké dýchání, dyspnoe, anorexie, nauzea, zvracení, nadměrná únava, tachykardie nebo arytmie), doporučuje se vyšetření hladin bikarbonátu v séru. 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.

#### Porucha kognitivních funkcí

Kognitivní porucha u epilepsie je multifaktoriální a může být způsobena buď základní etiologií, epilepsií nebo antiepileptickou léčbou. V literatuře byly popsány případy poruchy kognitivních funkcí u dospělých léčených topiramátem, které vyžadovaly snížení dávky nebo ukončení léčby. Studie týkající se kognitivních vlivů u dětí léčených topiramátem jsou však nedostatečné a jeho vliv v této oblasti je nutno dále objasnit.

#### Program prevence početí

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

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

#### Ženy ve fertilním věku

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

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

#### Dívky

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

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

#### Hyperamonemie a encefalopatie

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

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

#### Nutriční doplněk

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

#### Intolerance laktózy

Topilex 25 mg a 50 mg potahované tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

Topilex 100 mg potahované tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žluti (E110). Hlinitý lak oranžové žluti (E110) může působit alergické reakce.

#### Sodík

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku a je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Vliv přípravku Topilex na jiná antiepileptika

Kombinace přípravku Topilex s jinými antiepileptiky (fenytoin, karbamazepin, kyselina valproová, fenobarbital, primidon) nevedla ke změnám plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu s výjimkou ojedinělých případů, kdy přidavek přípravku Topilex k fenytoinu může navodit zvýšení plazmatických koncentrací fenytoinu. Příčinou je možná inhibice specifické polymorfní izoformy enzymu cytochromu P 450 (CYP2C19). U každého pacienta léčeného fenytoinem proto při klinických projevech nebo příznacích toxicity mají 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 Topilex

Fenytoin a karbamazepin snižují plazmatické koncentrace topiramátu. Jejich nasazení nebo vysazení při léčbě přípravkem Topilex 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 přípravku Topilex, úprava dávkování přípravku Topilex tedy není nutná. Interakce shrnuje následující tabulka:

Současné podávané antiepileptikum	Koncentrace antiepileptika	Koncentrace přípravku Topilex
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 současném podání přípravku Topilex zjištěno snížení plochy pod křivkou (AUC) sérové koncentrace digoxinu o 12 %. Klinický význam tohoto pozorování není prozatím zřejmý. Je-li Topilex nasazován nebo vysazován u pacientů léčených digoxinem, je nutné věnovat náležitou pozornost rutinnímu monitorování sérových hladin digoxinu.

#### *Centrálně tlumivé látky*

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

#### *Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)*

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

#### *Systémová hormonální antikoncepce*



Ve farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků, která byla zaměřena na interakce antikoncepčního přípravku obsahujícího 1 mg norethisteronu (NET) a 35 µg ethinylestradiolu (EE) se současně užívaným přípravkem Topilex 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 Topilex (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 pozorovaných změn není znám. U pacientek užívajících s přípravkem Topilex systémovou hormonální antikoncepci je třeba vzít v úvahu možnost snížení antikoncepčního účinku a zvýšení výskytu krvácení z průniku. Pacientky mají být požádány, aby hlásily jakoukoli změnu ve výskytu krvácení. Účinnost antikoncepce může být snížena i při absenci krvácení z průniku. Ženám užívajícím systémovou hormonální antikoncepci je třeba doporučit, aby používaly také bariérovou metodu.

### *Lithium*

U zdravých dobrovolníků bylo pozorováno snížení (18 % AUC) systémové expozice lithia při současném podání topiramátu 200 mg/den. U pacientů s bipolární poruchou nebyla při léčbě topiramátem v dávkách 200 mg/den ovlivněna farmakokinetika lithia, bylo však pozorováno zvýšení systémové expozice (26 % AUC) po podání topiramátu v dávkách do 600 mg/den. Hladiny lithia mají 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 současném 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 nebyly u léčby samotným risperidonem 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 risperidonem (1 – 6 mg/den), byly nežádoucí účinky hlášeny častěji (90 % oproti 54 %) než před přidáním topiramátu (250 – 400 mg/den). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při přidání topiramátu k léčbě risperidonem byly somnolence (27 %, resp. 12 %), parestézie (22 %, resp. 0 %) a nauzea (18 %, resp. 9 %).

### *Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

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

### *Metformin*

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

Z výsledků této studie vyplývá, že při současném podání metforminu a topiramátu byla střední  $C_{\max}$  metforminu zvýšena o 18 % a střední  $AUC_{0-12h}$  o 25 %, zatímco střední  $CL/F$  byla snížena o 20 %. Topiramát neovlivňoval  $t_{\max}$  metforminu. Klinický význam účinku topiramátu na farmakokinetiku metforminu není zřejmý. Perorální plazmatická clearance topiramátu se při současném podání metforminu zdá být snížena. Rozsah změny clearance není znám. Klinický význam účinku metforminu na farmakokinetiku topiramátu není zřejmý.

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

### *Pioglitazon*

V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika pioglitazonu a topiramátu v rovnovážném stavu po podání pioglitazonu samostatně i v kombinaci s topiramátem. Bylo shledáno 15% snížení  $AUC_{\tau,ss}$  pioglitazonu bez ovlivnění  $C_{\max,ss}$ . Tento údaj nebyl statisticky významný. Dále bylo zaznamenáno 13% a 16% snížení  $C_{\max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  aktivního hydroxymetabolitu a 60% snížení  $C_{\max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  aktivního keto-metabolitu. Klinický význam těchto výsledků není znám. Je-li Topilex přidáván k léčbě pioglitazonem nebo pioglitazon k léčbě přípravkem Topilex, je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost rutinním kontrolám kompenzace diabetu.

### *Glibenklamid*

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

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

### Další formy interakcí

#### *Léky predisponující k nefrolitiáze*

Topilex může v kombinaci s jinými přípravky s predispozicí k nefrolitiáze toto riziko dále zvýšit. Při užívání přípravku Topilex proto uvedené přípravky mají být vysazeny, neboť mohou navodit příhodné prostředí pro zvýšenou tvorbu ledvinových kamenů.

#### *Kyselina valproová*

Současné podávání topiramátu a kyseliny valproové bylo u pacientů, kteří snášeli oba léčivé přípravky jednotlivě, spojováno s hyperamonemií s projevy nebo bez projevů encefalopatie. Ve většině případů známky a příznaky vymizely s vysazením jednoho z léčivých přípravků (viz bod 4.4 a bod 4.8). Tento nežádoucí účinek nepatří k farmakokinetickým interakcím. Hypotermie, definovaná jako nezamýšlený pokles tělesné teploty na  $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , byla hlášena v souvislosti se současným užíváním topiramátu a kyseliny valproové jak s přítomností hyperamonemie tak bez hyperamonemie. K tomuto nežádoucímu účinku může u pacientů užívajících současně topiramát a valproát dojít po zahájení léčby topiramátem nebo po zvýšení denní dávky topiramátu.

#### Warfarin

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

léčených současně 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 současně podaného léčiva) uvádí, jak se změnila koncentrace současně 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**

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

<sup>a</sup> Hodnoty v % jsou průměrné změny  $C_{\max}$  nebo AUC oproti monoterapii

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

NS = nebylo studováno

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

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

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

### *Rizika spojená s epilepsií a antiepileptiky obecně*

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

### *Riziko související s topiramátem*

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

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

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

Závažné vrozené malformace a růstovou restrikci plodu.

- Zvýšené riziko vrozených malformací (zejména rozštěpu rtu/patra, hypospadie a anomálií různých tělesných systémů) po expozici během prvního trimestru. Údaje ze Severoamerického těhotenského registru žen užívajících antiepileptika (*North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry*) u monoterapie topiramátem ukázaly přibližně trojnásobně vyšší výskyt závažných vrozených malformací (4,3 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (1,4 %). Údaje z observační studie z populačních registrů ze skandinávských zemí ukázaly 2- až 3násobně vyšší prevalenci závažných vrozených malformací (až 9,5 %) ve srovnání s referenční skupinou, která antiepileptika neužívala (3,0 %). Kromě toho údaje z jiných studií naznačují, že ve srovnání s monoterapií existuje zvýšené riziko teratogenních účinků spojených s užíváním antiepileptik v kombinované léčbě. Bylo hlášeno, že riziko je závislé na dávce; účinky byly pozorovány u všech dávek. U žen léčených topiramátem, které měly dítě s vrozenou malformací, se zdá, že při expozici topiramátu existuje zvýšené riziko malformací v následujících těhotenstvích.

- Vyšší výskyt nízké porodní hmotnosti (<2500 gramů) ve srovnání s referenční skupinou.

- Zvýšená prevalence malého vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku (SGA, *small for gestational age*; definováno jako porodní hmotnost pod 10. percentilem korigovaným na gestační věk, stratifikováno podle pohlaví). V Severoamerickém těhotenském registru žen užívajících antiepileptika bylo riziko SGA u dětí žen, které byly léčeny topiramátem, 18 % ve srovnání s 5 % u dětí žen bez epilepsie, které antiepileptika neužívaly. Dlouhodobé důsledky nálezů SGA nebylo možné určit.

### *Neurovývojové poruchy*

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

### *Indikace epilepsie*

- Topiramát je kontraindikován v těhotenství, pokud existuje vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.4).

- Žena musí být plně informována o rizicích užívání topiramátu v průběhu těhotenství a musí jim rozumět. To zahrnuje i diskusi o rizicích nekontrolované epilepsie pro těhotenství.

- Pokud žena plánuje otěhotnět, je třeba se snažit o převedení na vhodnou alternativní léčbu ještě před vysazením antikoncepce.
- Pokud žena otěhotní během užívání topiramátu, má být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby přehodnotil léčbu topiramátem a zvážil alternativní možnosti léčby.
- Pokud je topiramát užíván v průběhu těhotenství, má být pacientka odeslána ke specialistovi k posouzení a poradenství ohledně exponovaného těhotenství. Je třeba provádět pečlivé prenatální sledování.

#### *Indikace profylaxe migrény*

Topiramát je kontraindikován v těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Ženy ve fertilním věku (všechny indikace)*

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

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

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

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

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

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

Dívky (viz bod 4.4).

#### Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování topiramátu do mléka. Vylučování topiramátu do mateřského mléka nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Omezené údaje od pacientek svědčí o značném vylučování topiramátu do mateřského mléka. Účinky, které byly pozorovány u kojených novorozenců/kojenců léčených matek zahrnovaly průjem, ospalost, podrážděnost a nedostatečný přírůstek tělesné hmotnosti. Z tohoto důvodu je nutno zvážit přínos kojení pro dítě a důležitost léčivého přípravku pro matku a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu topiramátem (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**

Topilex má malý až střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Topiramát působí na centrální nervový systém a může způsobovat ospalost, závratě nebo další podobné příznaky. Rovněž může způsobovat zrakové poruchy a/nebo rozmazané vidění. Tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné 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 dvojité

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 mírné nebo středně závažné. Nežádoucí účinky identifikované v klinických studiích a během post-marketingového sledování (označeno „\*“) jsou uvedeny podle výskytu v klinických studiích v Tabulce 1 s těmito četnostmi:

Velmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté	≥ 1/1000 až < 1/100
Vzácné	≥ 1/10 000 až < 1/1000
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované ve dvojité 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, insomnií, abnormální koordinací, poruchu pozornosti, závratě, dysartrii, dysgeuzii, hypestézii, letargii, poruchu paměti, nystagmus, parestézie, somnolenci, tremor, diplopii, rozmazané vidění, průjem, nevolnost, únavu, podrážděnost a snížení tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1:** Nežádoucí účinky topiramátu

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Nazofaryngitida*				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, eozinofilie.	Neutropenie*	
Poruchy imunitního systému		Hypersensitivita			Alergický otok*,
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, snížení chuti k jídlu	Metabolická acidóza, hypokalcémie, zvýšení chuti k jídlu, polydipsie	Hyperchloremická acidóza, hyperamonémie*, Hyperamonemická encefalopatie*	
Psychiatrické poruchy	Deprese	Bradyfrenie, insomnie, problém s vyjadřováním, úzkost, stav zmatenosti, dezorientace, agresivita, změna nálady, agitovanost, časté střídání nálad, depresivní nálada, vztek, abnormální chování	Sebevražedné myšlenky, sebevražedné pokusy, halucinace, psychotické poruchy, sluchové halucinace, zrakové halucinace, apatie, nedostatek spontánní řeči, porucha spánku, afektivní labilita, snížení libida, neklid, pláč, dysfemie, euforická nálada, paranoia, perseverace,	Mánie, panická porucha, pocit beznaděje*, hypománie	

			<p>ataky paniky, létostivost, porucha čtení, časná insomnie, plochá afektivita, abnormální myšlení, ztráta libida, lhostejnost, střední insomnie, nesoustředěnost, brzké ranní probouzení, panická reakce, povznesená nálada</p>		
Poruchy nervového systému	Parestézie, somnia, závratě	<p>Porucha pozornosti, porucha paměti, amnézie, kognitivní porucha, mentální porucha, porucha psychomotorických dovedností, konvulze, abnormální koordinace, tremor, letargie, hypestézie, nystagmus, dysgeuzie, porucha rovnováhy, dysartrie, intenzívní tremor, sedace</p>	<p>Snížená úroveň vědomí, konvulze typu grand mal, defekt zorného pole, komplexní parciální záchvat, porucha řeči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, senzorická porucha, slinění, hypersomnia, 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</p>	<p>Apraxie, cirkadiální porucha spánkového rytmu, hyperestézie, hyposmie, anosmie, esenciální tremor, akineze, neodpovídání na podněty</p>	
Poruchy oka		<p>Rozmazané vidění, diplopie, porucha zraku</p>	<p>Snížení zrakové ostrosti, skotom, myopie*, abnormální pocit v oku*, suché oko, fotofobie, blefarospasmus, zvýšená tvorba slz, fotopsie, mydriáza, presbyopie</p>	<p>Jednostranná slepota, přechodná slepota, glaukom, porucha akomodace, změna hloubky vidění, mihotavý skotom, otok očních víček*, šeroslepost, amblyopie</p>	<p>Glaukom s uzavřeným úhlem*, makulopatie*, porucha hybnosti oka, otok spojivky*, uveitida</p>
Poruchy ucha a labyrintu		<p>Vertigo, tinitus, bolest ucha</p>	<p>Hluchota, jednostranná hluchota,</p>		

			neurosenzorická hluchota, nepříjemný pocit v uchu, porucha sluchu		
Srdeční poruchy			Bradykardie, sinová bradykardie, palpitace		
Cévní poruchy			Hypotenze, ortostatická hypotenze, návaly, návaly horka	Raynaudův fenomén	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, epistaxe, kongesce nosní sliznice, rinorea, kašel*	Námahová dušnost, hypersekrece v paranasálních dutinách, dysfonie		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem	Zvracení, zácpa, bolest v horní části břicha, dyspepsie, bolest břicha, sucho v ústech, žaludeční diskomfort, orální parestézie, gastritida, břišní diskomfort	Pankreatitida, flatulence, gastroezofageální reflux, bolest v podbříšku, orální hypestézie, krvácení dásní, distenze břicha, diskomfort v epigastriu, citlivost břicha, hypersekrece slin, bolest úst, zápach dechu, glosodyníe		
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida, selhání jater	
Poruchy kůže a podkoží		Alopecie, vyrážka, pruritus	Anhidróza, hypestézie obličeje, kopřivka, erytém, generalizovaný pruritus, makulární vyrážka, změna zbarvení pokožky, alergická dermatitida, otok obličeje	Stevensův-Johnsonův syndrom*, erythema multiforme*, abnormální zápach kůže, periorbitální otok*, lokalizovaná kopřivka	Toxická epidermální nekrolýza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, svalový spasmus, myalgie, svalové záškuby, svalová slabost, muskuloskeletální bolest na hrudi	Otok kloubů*, muskuloskeletální ztuhlost, bolest ve slabínách, svalová únava	Diskomfort končetin*	



Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, polakisurie, dysurie	Močové kameny, inkontinence moči, hematurie, inkontinence, nucení na močení, renální kolika, bolest ledvin	Ureterální kameny, Renální tubulární acidóza*	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Erekttilní dysfunkce, sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Pyrexie, astenie, podrážděnost, porucha chůze, abnormální pocit, malátnost	Hypertermie, žízeň, onemocnění podobné chřipce*, stagnace, chlad končetin, pocit opilosti, pocit roztřesenosti	Otok obličeje, kalcinóza	
Vyšetření	Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti*	Přítomnost krystalů v moči, abnormální výsledky testu tandemové chůze, snížení počtu bílých krvinek, zvýšení hodnot jaterních enzymů	Snížení bikarbonátu v krvi	
Sociální okolnosti			Narušená schopnost učení		

\* Identifikováno jako nežádoucí účinek ze spontánních post-marketingových hlášení. Frekvence byla vypočítána na základě výskytu v klinických studiích nebo byla vypočítána v případě, že se v klinických studiích nevyskytla.

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 insomnii,
- sebevražedné myšlenky,
- poruchu pozornosti,
- letargii,
- cirkardiální poruchu spánkového rytmu,
- špatnou kvalitu spánku,
- zvýšenou tvorbu slz,
- sinovou bradykardii,

- abnormální pocity,
- poruchu 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 závažnou metabolickou acidózu (viz bod 4.4).

### Léčba

Při předávkování topiramátem v případě krátkého časového odstupu od požití léku má být neprodleně vyprázdněn obsah žaludku laváží nebo vyvoláním zvracení. Aktivní uhlí vykazuje *in vitro* adsorpci topiramátu. Má být zavedena vhodná podpurná léčba a pacient má být dostatečně hydratován. Účinným prostředkem eliminace topiramátu z organismu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná antiepileptika, antimigrenika, 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  $\gamma$ -aminobutyrate (GABA) aktivuje GABA<sub>A</sub> 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 benzodiazepinů, po podání topiramátu nedocházelo k prodloužení doby otevření kanálu, což odlišuje topiramát od barbituratů, které modulují GABA<sub>A</sub> receptory.

Vzhledem k výrazné odlišnosti antiepileptického profilu topiramátu a benzodiazepinů je topiramát schopen modulovat subtyp GABA<sub>A</sub> receptoru necitlivého k benzodiazepinům. Topiramát antagonizuje schopnost kainátu aktivovat subtyp kainát/AMPA (kyselina  $\alpha$ -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  $\mu$ mol, s minimální účinností pozorovanou v koncentracích 1 až 10  $\mu$ 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 a pseudoabstinenčních záchvatů 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<sub>A</sub> receptorovým antagonistou pentylenetrazolem.

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

#### Záchvaty typu absence

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Potahované tablety jsou bioekvivalentní.

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  $^{14}C$ -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, s tím, že hodnoty získané u žen představují přibližně 50 % hodnot mužů. To pravděpodobně souvisí s vyšším podílem tělesného tuku u pacientek a nemá klinický význam.

#### Biotransformace

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

#### 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.

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

Opakované podávání 100 až 400 mg topiramátu 2x denně současně s fenytoinem nebo

karbamazepinem zvyšuje plazmatické koncentrace topiramátu v závislosti na dávce.

Plazmatická a renální clearance topiramátu se snižují u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin ( $Cl_{CR} \leq 60$  ml/min). U pacientů v terminálním stadiu ledvinového onemocnění se snižuje clearance plazmatická. U pacientů s poruchami funkce ledvin se proto předpokládá vyšší rovnovážná plazmatická koncentrace než u jedinců s fyziologickou funkcí ledvin. Topiramát se z plazmy efektivně odstraňuje hemodialýzou.

Plazmatická clearance topiramátu se snižuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

### *Jádro tablety:*

Mikrokrystalická celulóza  
Mannitol  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Předbobtnalý škrob  
Krospovidon  
Povidon  
Magnesium-stearát  
Karnaubský vosk

### *Potahová vrstva – 25mg potahovaná tableta:*

Hypromelóza (E464)  
Monohydrát laktózy  
Makrogol 4000  
Oxid titaničitý (E171)

### *Potahová vrstva – 50mg potahovaná tableta:*

Hypromelóza (E464)  
Monohydrát laktózy  
Makrogol 4000  
Mastek  
Propylenglykol  
Oxid titaničitý (E171)  
Chinolinová žluť (E104)

### *Potahová vrstva – 100mg potahovaná tableta:*

Hypromelóza (E464)  
Propylenglykol  
Oxid titaničitý (E171)  
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)  
Mastek

## 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

## 6.3 Doba použitelnosti

HDPE nádobka: 3 roky  
PVC/PE/PVDC//Al blistr: 3 roky

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

HDPE nádobka:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

PVC/PE/PVDC/Al blistr:

100 mg: Uchovávejte při teplotě do 30°C.

25 mg, 50 mg: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE nádobka s vysoušedlem: Balení obsahuje 60 tablet.  
PVC/PE/PVDC/Al blistr: Balení obsahuje 28, 30 nebo 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Topilex 25 mg:	21/454/08-C
Topilex 50 mg:	21/455/08-C
Topilex 100 mg:	21/456/08-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13.8.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 7.2.2013

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 5. 2024