

## 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

Tolepto 25 mg potahované tablety  
Tolepto 50 mg potahované tablety  
Tolepto 100 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 25mg tableta obsahuje 28,9 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).  
Jedna 50mg tableta obsahuje 57,9 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).  
Jedna 100mg tableta obsahuje 115,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta  
Tolepto 25 mg: bílé, kulaté, konvexní potahované tablety  
Tolepto 50 mg: žluté, kulaté, konvexní potahované tablety  
Tolepto 100 mg: žluté, kulaté, konvexní potahované tablety

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

Doplňková terapie dětí od 2 let, 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 Lennoxovým-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 Tolepso 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 Tolepso může vyžadovat úpravu dávkování přípravku Tolepso.

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 pacientů s epilepsií 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 2–8 týdnů.

### 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 postupné vysazování přibližně třetiny dávky současně podávaného antiepileptika každý 2 týden.

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

#### *Dospělí*

Dávka a titrace se řídí klinickou odpovědí. Titrace má být zahájena dávkou 25 mg na noc po dobu 1 týdne. Dávka poté má 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 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 včetně starších osob, které nemají poruchu funkce ledvin.

#### *Pediatrická populace (děti od 6 let)*

Dávka a rychlost titrace se řídí klinickou odpovědí. Léčba dětí ve věku od 6 let 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, podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. Pokud dítě není schopno titrační režim tolerovat, mohou být sníženy přírůstky dávky nebo prodlouženy intervaly mezi navyšováním dávky.

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

### Doplňková léčba epilepsie

(parciální epileptické záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní, primární generalizované tonicko-klonické záchvaty nebo záchvaty spojené s Lennoxovým-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 včetně starších osob, které nemají poruchu funkce ledvin (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace (děti od 2 let)*

Doporučená celková denní dávka přípravku Tolepso 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 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 dávky.

Někteří pacienti mohou profitovat z celkové denní dávky 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 Tolepso doporučen k léčbě nebo prevenci migrény u dětí.

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

#### *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).

#### *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 polovina obvyklé úvodní a udržovací dávky (viz bod 5.2).

Topiramát je z plazmy odstraňován hemodialýzou. U pacientů s konečným stádiem selhání ledvin je proto nutné podat v den dialýzy dodatečnou dávku přípravku Tolepso, 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 Tolepso podávat s opatrností, protože jeho clearance je snížena.

#### *Starší pacienti*

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

#### Způsob podání

Tolepso k perorálnímu podání je k dispozici ve formě potahovaných tablet. Potahované tablety se nedoporučuje dělit. Tolepso 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 (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).

#### Program prevence početí

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

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

#### *Ženy ve fertilním věku*

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

Pacientka musí být plně informována a musí rozumět rizikům spojeným s užíváním topiramátu v průběhu těhotenství (viz body 4.3 a 4.6). To zahrnuje nutnost konzultace se specialistou, pokud žena

plánuje otěhotnět, aby se před vysazením antikoncepce projednalo převedení na alternativní léčbu. A dále nutnost rychlého kontaktu se specialistou, pokud žena otěhotní nebo se domnívá, že může být těhotná.

### *Dívky*

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

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

### Oligohidróza

V souvislosti s užíváním topiramátu byla hlášena oligohidróza. Oligohidróza a hypertermie 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 myšlenky

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 dvojitě 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 8 652 pacientů), tj. s téměř 3krát vyšší incidencí než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %; 8 ze 4 045 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 Tolepso 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 bolest v boku.

K rizikovým faktorům nefrolitiázy patří nefrolitiáza v anamnéze, rodinná anamnéza nefrolitiázy a hyperkalciurie (viz níže – Metabolická acidóza 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.

#### Snížené jaterní funkce

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

#### Akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

U pacientů léčených topiramátem byl hlášen syndrom akutní myopie provázené sekundárním glaukolem s uzavřeným úhlem. K symptomům patří náhlé snížení zrakové ostrosti a/nebo bolest očí. Oftalmologické nálezy mohou zahrnovat 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 reverzibilní 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 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 mírná až středně závažná (průměrné snížení o 4 mmol/l u dávky 100 mg/den nebo vyšší u dospělých a při podání 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.

Chronická metabolická acidóza může u pediatrických pacientů snižovat rychlost růstu. Účinek topiramátu na další kostní defekty nebyl v pediatrické ani dospělé populaci 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. Kussmaulovo 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.

#### 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 přídatnou terapií topiramátem, je doporučeno zvážit hyperamonemickou encefalopatii a stanovit sérové hladiny amoniaku.

#### Nutriční doplněk

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

#### Intolerance laktózy

Tolepso obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Sodík

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

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

### Vliv přípravku Tolepso na jiná antiepileptika

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

Hodnocení farmakokinetických interakcí u pacientů s 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 Tolepso

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

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

#### *Centrálně tlumivé látky*

Současné užívání přípravku Tolepso a alkoholu nebo jiných centrálně tlumivých přípravků nebylo v klinických studiích hodnoceno. Současné užívání přípravku Tolepso 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 vedoucím 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 perorální antikoncepce obsahujícího 1 mg norethisteronu (NET) a 35 µg ethinylestradiolu (EE) se současně užívaným topiramátem v dávkách od 50 do 200 mg/den při absenci další medikace, nedošlo ke statisticky významným změnám plochy pod křivkou (AUC) žádné komponenty perorální antikoncepce. 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 topiramát (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 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 %, oproti 12 %), parestézie (22 %, oproti 0 %) a nevolnost (18 %, oproti 9 %).

#### *Hydrochlorothiazid (HCTZ)*

V interakční studii u zdravých dobrovolníků byla sledována farmakokinetika HCTZ (25 mg každých 24 hodin) a topiramátu (96 mg každých 12 hodin) 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  $AUC_{0-12hod}$  o 25 %, zatímco střední  $CL/F$  byla snížena o 20 %. Topiramát neovlivňoval  $t_{max}$  metforminu. Klinický význam účinku topiramátu na farmakokinetiku metforminu není zřejmý. Plazmatická clearance perorálně podávaného 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 Tolepso, 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 Tolepso přidáván k léčbě pioglitazonem nebo pioglitazon k léčbě přípravkem Tolepso, 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*

Tolepso může v kombinaci s jinými přípravky s predispozicí k nefrolitiáze toto riziko dále zvýšit. Při užívání přípravku Tolepso by proto uvedené přípravky měly 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 mimovolný pokles tělesné teploty < 35 °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 změní 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.

<b>Shrnutí výsledků dalších farmakokinetických hodnocení lékových interakcí</b>		
<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 redukováného metabolitu	NS
Propranolol	↔17% zvýšení $C_{max}$ u 4-OH propranololu (topiramát 50 mg/12 hodin)	9% a 16% zvýšení $C_{max}$ , 9% a 17% zvýšení AUC při 40 mg, resp. 80 mg dávce propranololu/12 hodin
Sumatriptan (perorální a subkutánní)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	25% snížení AUC diltiazemu a 18% snížení DEA a ↔ DEM*	20% zvýšení AUC
Venlafaxin	↔	↔
Flunarizin	16% zvýšení AUC (topiramát 50 mg/12 hodin) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = % hodnoty 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 přerušení léčby antiepileptiky, protože to může vést k průlomovým záchvatům (*breakthrough seizures*), které mohou mít závažné následky pro ženu i plod. Pokud je to možné, má být upřednostňována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky může být v závislosti na přidružených antiepilepticích spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

### *Riziko související s topiramátem*

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

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

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

Závažné vrozené malformace a růstovou restrikcí plodu.

- Zvýšené riziko vrozených malformací (zejména rozštěpu rtu/patra, 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 Tolepso 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 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 u člověka nebyl stanoven.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tolepso má malý až mírný vliv na schopnost řídit nebo 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 4 111 pacientů (3 182 užívajících topiramát a 929 užívajících placebo); tito pacienti se účastnili 20 dvojitě zaslepených studií. Dalších 2 847 pacientů se účastnilo 34 otevřených klinických studií s topiramátem v doplňkové léčbě primárních generalizovaných tonicko-klonických křečí, parciálních záchvatů, záchvatů spojených s Lennoxovým-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 v tabulce 1 uvedeny podle výskytu v klinických studiích 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, insomnií, abnormální koordinaci, poruchu pozornosti, závratě, dysartrii, dysgeuzii, hypestezii, letargii, poruchu paměti, nystagmus, parestezii, somnolenci, tremor, diplopii, rozmazané vidění, průjem, nauzeu, únavu, podrážděnost a snížení tělesné hmotnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky topiramátu

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	Nasofaryngitida*				
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie	Leukopenie, trombocytopenie, lymfadenopatie, eosinofilie	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, časté střídání nálad, depresivní nálada, vztek, abnormální chování	Sebevražedné myšlenky, sebevražedné pokusy, halucinace, psychotická porucha, sluchové halucinace, zrakové halucinace, apatie, porucha spontánní řeči, porucha spánku, afektivní labilita, snížení libida, neklid, pláč, dysfemie, euforická nálada, paranoia, perseverace, ataky paniky, lítostivost, porucha čtení, časná insomnie, plochá afektivita, abnormální myšlení, ztráta libida, lhostejnost, střední insomnie, nesoustředěnost, brzké ranní probouzení, panická reakce, povznesená nálada	Mánie, panická porucha, pocit beznaděje*, hypománie	
Poruchy nervového systému	Parestézie, somnolence, závratě	Porucha pozornosti, porucha paměti, amnézie, kognitivní porucha, mentální porucha, porucha psychomotorických dovedností, konvulze, abnormální koordinace, tremor, letargie, hypestezie, nystagmus, dysgeuzie, porucha rovnováhy, dysartrie, intenční tremor, sedace	Snížená úroveň vědomí, generalizovaný tonicko-klonický záchvat (grand mal), defekt zorného pole, komplexní parciální záchvat, porucha řeči, psychomotorická hyperaktivita, synkopa, senzická porucha, slinění, hypersomnie, afázie, opakovaná řeč, hypokineze, dyskineze, posturální závratě, špatná kvalita spánku, pocit pálení, ztráta senzitivity, parosmie,	Apraxie, cirkadiánní porucha spánkového rytmu, hyperestezie, hyposmie, anosmie, esenciální tremor, akineze, neodpovídání na podněty	

			cerebelární syndrom, dysestezie, hypogeuzie, stupor, nemotornost, aura, ageuzie, dysgrafie, dysfázie, periferní neuropatie, presynkopa, dystonie, mravenčení		
Poruchy oka		Rozmazané vidění, diplopie, porucha zraku	Snížení zrakové ostrosti, skotom, myopie*, abnormální pocit v oku*, suché oko, fotofobie, blefarospasmus, zvýšená tvorba slz, fotopsie, mydriáza, presbyopie	Jednostranná ztráta zraku, přechodná ztráta zraku, 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	Ztráta sluchu, jednostranná ztráta sluchu, neurosenzorická ztráta sluchu, 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		
Gastro-intestinální 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, gastroesofageální reflux, bolest v podbříšku, orální hypestezie, krvácení dásní, distenze břicha, diskomfort v epigastriu, citlivost břicha, hypersekrece slin, bolest úst,		

			zápach dechu, glosodynie		
Poruchy jater a žlučových cest				Hepatitida, selhání jater	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, vyrážka, pruritus	Anhidróza, hypestezie obličeje, kopřivka, erytém, generalizovaný pruritus, makulózní 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 slabinách, svalová únava	Bolest končetin*	
Poruchy ledvin a močových cest		Nefrolitiáza, polakisurie, dysurie, nefrokalcinóza*	Močové kameny, inkontinence moči, hematurie, inkontinence, nucení na močení, renální kolika, bolest ledvin	Ureterální kameny, renální tubulární acidóza*	
Poruchy reprodukčních o systému a prsu			Erektilní 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 rozřesenosti	Otok obličeje	
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 postmarketingových 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 hlášené u dětí častěji ( $\geq 2$ násobně) než u dospělých ve dvojité zaslepených studiích jsou:

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

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

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

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

Byly hlášeny případy předávkování topiramátem. K známkám a příznakům patřily epileptické záchvaty, ospalost, poruchy řeči, rozmazané vidění, dvojité vidění, narušené myšlenkové pochody, letargie, abnormální koordinace, ztuhlost, 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 krátkém časovém 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 dostatečně zavodněn. Účinným prostředkem eliminace topiramátu z organismu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

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  $\gamma$ -aminobutyryát (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 benzodiazepinu, po podání topiramátu nedocházelo k prodloužení doby otevření kanálu, což odlišuje topiramát od barbiturátů, 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-methyl-4-isoxazolpropionová) 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 záchvatů a záchvatů typu absencí 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 člověka nebyl prokázán rozvoj tolerance.

### Záchvaty typu absence

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

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

### Absorpce

Topiramát je rychle a dobře vstřebáván. Po perorálním podání dávky 100 mg dosáhne u zdravých subjektů střední plazmatická koncentrace vrcholu ( $C_{max}$ ) 1,5  $\mu\text{g/ml}$  během 2 až 3 hodin ( $t_{max}$ ). Studie zbytkové radioaktivity v moči ukázala, že průměrný rozsah absorpce 100 mg perorální dávky  $^{14}\text{C}$ -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 satureovatelné při plazmatických koncentracích vyšších než 4  $\mu\text{g/ml}$ . 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

U zdravých dobrovolníků topiramát není extenzivně metabolizován (pouze 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 dávky (radioaktivity

měřené po podání  $^{14}\text{C}$ -topiramátu). Dva metabolity, které měly zachovanou podstatnou část struktury topiramátu, byly zkoumány, avšak prokázaly nízkou nebo nulovou antiepileptickou účinnost.

### Eliminace

U člověka představují hlavní eliminační cestu nezměněného topiramátu a jeho metabolitů ledviny (nejméně 81 % dávky). Během čtyř dnů bylo močí vyloučeno přibližně 66 % nezměněného  $^{14}\text{C}$ -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 člověka pohybovala po perorálním podání mezi 20 až 30 ml/min.

### Linearita/nelinearita

Topiramát vykazuje u různých osob malé rozdíly v plazmatických koncentracích, jeho farmakokinetika je proto snadno předvídatelná. Farmakokinetika topiramátu je lineární s plazmatickou clearance, která zůstává konstantní. Plocha pod křivkou plazmatické koncentrace se u zdravých osob po jednorázovém perorálním podání 100 až 400 mg topiramátu 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 perorálním podání dávky 100 mg dvakrát denně 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 současně s fenytoinem nebo karbamazepinem zvyšuje plazmatické koncentrace topiramátu v závislosti na dávce.

### Porucha funkce ledvin

Plazmatická a renální clearance topiramátu se snižují u pacientů se středně těžkou až 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 normální funkcí ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin budou navíc potřebovat delší dobu k dosažení rovnovážného stavu po každé dávce. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje polovina obvyklé úvodní a udržovací dávky.

Topiramát se z plazmy efektivně odstraňuje hemodialýzou. Prodloužená doba hemodialýzy může způsobit pokles koncentrace topiramátu pod hladiny, které jsou nutné k potlačení záchvatu. Aby se zabránilo rychlému poklesu koncentrací topiramátu v plazmě během hemodialýzy, může být nezbytná dodatečná dávka topiramátu. Při úpravě dávky je nutno vzít v úvahu 1) dobu dialyzační periody, 2) míru clearance užitého dialyzačního systému a 3) efekt renální clearance topiramátu u dialyzovaného pacienta.

### Porucha funkce jater

Plazmatická clearance topiramátu se průměrně snižuje o 26 % u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater. Proto je u pacientů s poruchou funkce jater nutno podávat topiramát s opatrností.

### Starší pacienti

U starších osob se plazmatická clearance topiramátu nemění, pokud však pacienti současně nemají onemocnění ledvin.

### Pediatrická populace (farmakokinetika u dětí do 12 let)

Farmakokinetika topiramátu u dětí je, podobně jako u doplňkové léčby dospělých, lineární. Clearance je 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 preklinických studiích se ukázalo, že topiramát měl u studovaných druhů (myši, potkani a králíci) teratogenní účinek. U myši bylo pozorováno snížení hmotnosti a skeletální osifikace plodu, korespondující s maternální toxicitou, při dávce 500 mg/kg/den. Celkové počty malformací plodu u myši byly zvýšeny u všech skupin dávkování (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:

Monohydrát laktózy  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Mikrokrystalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Eudragit EPO  
Natrium-lauryl-sulfát  
Kyselina stearová  
Magnesium-stearát  
Mastek  
Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172) – 50 a 100 mg

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr. Velikost balení 10, 30 a 60 tablet. Jednotlivé blistry jsou uloženy v papírové krabici.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.  
V Borovičkách 278  
Kosoř 252 26  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Tolepso 25 mg potahované tablety: 21/044/21-C  
Tolepso 50 mg potahované tablety: 21/045/21-C  
Tolepso 100 mg potahované tablety: 21/046/21-C

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

28. 8. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 8. 2025