

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAPİNORM 100 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Topiramate 100 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, bikonveks, bir yüzü 'R 100' baskılı yuvarlak film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

RAPİNORM, yetişkin, adolesan ve 6 yaş üzeri çocuklarda yeni epilepsi teşhisi konmuş hastalarda monoterapi olarak ya da epilepsi hastalarında monoterapiye geçişte endikedir.

RAPİNORM, parsiyel başlangıçlı nöbetleri ya da jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan erişkinler ve çocuklarda (2 yaş ve üzeri) adjuvan tedavi olarak endikedir.

RAPİNORM, Lennox Gastaut sendromuna bağlı nöbetlerin tedavisinde de adjuvan tedavi olarak endikedir.

Migren:

RAPİNORM, erişkinlerde migren profilaksisinde endikedir. RAPİNORM'un akut migren tedavisinde etkililiği değerlendirilmemiştir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye düşük dozlarda başlanması daha sonra dozu yavaş yavaş artırarak etkili doza kadar titre edilmesi önerilmektedir.

RAPİNORM tedavisini optimize etmek için plazma topiramate konsantrasyonlarının izlenmesi gerekli değildir. Fenitoin tedavisine RAPİNORM eklendiğinde optimal klinik sonuç elde

edebilmek için, fenitoinin dozunun ayarlanmasına nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. RAPİNORM tedavisine fenitoin ve karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması durumunda ise, RAPİNORM dozunun ayarlanması gerekebilir.

Nöbet veya epilepsi öyküsü bulunan veya bulunmayan hastalarda, topiramate da dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlar, nöbet potansiyelini veya artmış nöbet sıklığını en aza indirmek için kademeli olarak azaltılmalıdır.

Klinik çalışmalarda günlük dozlar haftalık aralarla epilepsisi olan yetişkinlerde 50-100 mg, migren profilaksisi için günde 100 mg'a kadar topiramate alan yetişkinlerde 25-50 mg azaltılmıştır. Pediatrik klinik çalışmalarda, topiramate 2-8 hafta boyunca yavaş yavaş azaltılmıştır.

Epilepside diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Erişkinler ve 16 yaş üzeri çocuklar:

Tedaviye bir hafta süre ile geceleri 25-50 mg dozunda başlanmalıdır (Başlangıç için daha düşük dozların kullanıldığı bildirilmekle birlikte, kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır). Daha sonra haftalık, ya da iki haftalık aralıklar ile doz 25-50 [en fazla 100] mg/gün arttırılmalı ve doz ikiye bölünerek alınmalıdır. Doz titrasyonu, alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır. Bazı hastalarda günde tek doz ile etkinlik sağlanabilir.

Diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan tedaviye eklendiği klinik araştırmalarda, 200 mg etkili en düşük doz olarak bulunmuştur. Bu doz araştırılan en düşük dozdur ve bu nedenle etkili en düşük doz olarak kabul edilmektedir. Günlük doz, ikiye bölünmüş halde 200-400 mg'dır. Bazı hastalarda günlük tek doz ile tedavi mümkün olabilir ve 1000 mg/gün'e kadar doz artışı gerekebilir. Günlük maksimum doz 1000 mg'dır.

Doz ayarlamasına ilişkin bu öneriler, yaşlılar dahil altta yatan bir böbrek hastalığı olmayan tüm erişkinler için geçerlidir.

Epilepside Monoterapi:

Genel:

Topiramate monoterapisine geçerken birlikte kullanılan antiepileptik ilaçlara son verilirken, bunun nöbet kontrolü üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Güvenlilikle ilgili kaygılar, birlikte kullanılan antiepileptik ilacın aniden bırakılmasını gerektirmedikçe, bu ilacın dozunun kademeli olarak, 2 haftalık aralıklarla, yaklaşık üçte biri oranında azaltılması önerilir.

Enzim indükleyici ilaçlara son verildiğinde topiramate düzeylerinin artması beklenir. Klinik endikasyon bulunması durumunda TOPAMAX dozunun azaltılmasına gerek görülebilir.

Erişkinler ve 16 yaş üzeri çocuklar:

Titrasyona bir hafta süre ile geceleri alınan 25 mg ile başlanmalıdır. Doz daha sonra 1 ya da 2 haftalık aralıklar ile 25 veya 50 mg dozunda arttırılmalı ve doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır. Eğer hasta bu titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, doz daha düşük miktarlarda arttırılabilir, ya da artışlar arasındaki süre uzatılabilir. Dozun ayarlanması ve titrasyon hızı, klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Erişkinlerde topiramate monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu ikiye bölünmüş dozlarda 100 mg/gün ila 200 mg/gün'dür ve önerilen günlük maksimum doz 500 mg'dır. (Refrakter epilepsisi olan bazı hastalar 1,000 mg/gün dozundaki topiramate monoterapisini tolere etmişlerdir). Doz ayarlamasına ilişkin bu öneriler, yaşlılar dahil, altta yatan bir böbrek hastalığı olmayan tüm erişkinler için geçerlidir.

Migren profilaksisinde kullanımı:

Yetişkinler:

Migren profilaksisinde önerilen günlük total topiramate dozu ikiye bölünmüş halde 100 mg/gündür. Bir hafta boyunca geceleri 25 mg ile titrasyona başlanmalıdır. Daha sonra doz 1 haftalık aralarla 25 mg/gün dozunda artışlarla artırılmalıdır. Hasta titrasyon uygulamasını tolere edemiyor ise daha uzun aralıklarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bazı hastalar için toplam 50 mg/gün dozu da etkili olabilir. Daha yüksek dozların daha iyi sonuç verdiği dair kanıt yoktur. Doz ve titrasyon hızı klinik cevaba göre düzenlenmelidir.

### **Uygulama şekli**

RAPINORM'un, film kaplı tablet ve sprinkle kapsül formülasyonları mevcuttur. Film tabletlerin kırılmaması gerekmektedir. Pediyatrik ve yaşlı hastalar gibi yutma güçlüğü olan hastalara sprinkle formülasyon önerilir.

RAPINORM yemeklerden bağımsız olarak yeterli miktar su ile birlikte yutularak alınabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi  $\leq 70$  ml/dk) topiramatin plazma ve renal klerensi azaldığından ilaç verilirken dikkatli olunmalıdır. Böbrek bozukluğu olduğu bilinen hastalarda her dozda kararlı durum düzeylerine ulaşmanın daha uzun bir zaman alabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda, topiramata hemodiyaliz ile plazmadan atıldığından, yaklaşık olarak yarım günlük doza eşit olan ek doz RAPİNORM hemodiyaliz olan günlerde uygulanmalıdır. Ek doz, hemodiyaliz işleminin başlangıcında ve bitiminde, bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Ek doz, kullanılan diyaliz ekipmanı özelliklerine göre farklılık gösterebilir. (bkz. Bölüm 5.2)

### **Karaciğer yetmezliği:**

Orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda topiramataın klerensi azalıdığından ilaç verilirken dikkatli olunmalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Epilepside diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı:

2 – 16 yaş arası ocuklar:

RAPİNORM (topiramata)'ın adjuvan tedavi olarak önerilen toplam günlük dozu, ikiye bölünmüş halde yaklaşık 5 ile 9 mg/kg/gün'dür. Titrasyon, ilk haftada geceleri alınan 25 mg (ya da daha az, 1-3 mg/kg/gün temelinde) ile başlatılmalıdır. Optimal klinik yanıtın alınabilmesi için doz daha sonra, 1 ya da 2 haftalık aralıklar ile, 1-3 mg/kg/gün'lük ilaveler şeklinde arttırılmalı ve ikiye bölünmüş olarak uygulanmalıdır. Doz titrasyonu, alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır. Günlük 30 mg/kg'a kadar olan dozlar araştırılmış ve genellikle iyi tolere edildiği görülmüştür.

Epilepside Monoterapi:

Çocuklar:

Altı yaş üzerindeki çocukların tedavisine, ilk hafta geceleri verilen 0.5 ile 1 mg/kg/gün ile başlanmalıdır. Doz daha sonra, 1 ya da 2 haftalık aralıklar ile 0.5 ile 1 mg/kg/gün'lük ilaveler şeklinde arttırılmalı ve ikiye bölünmüş olarak uygulanmalıdır. Eğer ocuk titrasyon rejimini tolere edemiyorsa doz daha düşük miktarlarda arttırılabilir ya da artışlar arasındaki sreler daha da uzatılabilir. Doz düzenlemesi ve titrasyon hızı klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Altı yaş ve üzerindeki çocuklarda topiramata monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu, 0.5-1 mg/kg/gün'dür (Daha yüksek dozlar da tolere edilmiştir ve seyrek olarak 16 mg/kg/gün'e kadar dozlar verilmiştir).

Migren profilaksisinde kullanımı:

Çocuklarda migren profilaksisinde ve tedavisinde güvenlilik ve etkililik verileri sınırlı olduğundan topiramata kullanılması önerilmez.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Altta yatan renal bir hastalık olmadığı sürece, yaşlılarda kullanımı için herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Bu ürünün içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Hamilelerde ve yüksek etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda migren profilaksisinde kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Topiramatin hızla kesilmesini gerektiren medikal durumlarda uygun bir monitorizasyon uygulanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Diğer antiepileptik ilaçlar ile olduğu gibi, bazı hastalarda topiramatin ile nöbet sıklığında artış olabilir ya da yeni tip nöbetler ortaya çıkabilir. Bu durumlar doz aşımı ya da birlikte kullanılan antiepileptiklerin plazma konsantrasyonlarında azalma sonucunda olabileceği gibi, hastalığın ilerlemesine bağlı olabilir veya paradoks bir etki de olabilir.

Topiramatin kullanımı sırasında yeterli hidrasyon çok önemlidir. Hidrasyon nefrolitiazis riskini azaltabilir (aşağıya bakınız). Egzersiz gibi aktivitelerden önce veya aktivite sırasında ya da sıcak havalara maruz kalma durumunda, yeterli hidrasyon sıcağa bağlı yan etkilerin oluşma riskini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.8).

#### Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Topiramatin hamile bir kadına uygulandığında fetal zarara veya fetal gelişimi azaltmaya (kısa gebelik süresi ve düşük doğum kilosu gibi) sebep olabilir. Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç gebelik kayıtlarındaki topiramatin monoterapisi verileri, antiepileptik ilaç almayan bir referans gruba kıyasla (% 1,4), majör konjenital malformasyonlarda yaklaşık 3 kat daha yüksek bir prevalans (% 4,3) bulunduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, diğer çalışmalardan elde edilen veriler monoterapi ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaçların kombinasyon tedavisinde kullanılmasının artmış bir teratojenik riske sebep olduğunu göstermektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda topiramatin tedavisine başlamadan önce, gebelik testi mutlaka yapılmalı ve yüksek etkili doğum kontrol yöntemleri tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.5). Hamilelik sırasında oluşabilecek riskler hakkında hastalar detaylı olarak bilgilendirilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

### Oligohidroz:

Topiramate kullanımı ile oligohidroz (terleme azalması) bildirilmiştir. Özellikle yüksek çevre sıcaklığına maruz kalan küçük çocuklarda olmak üzere, terlemede azalma ve hipertermi (vücut sıcaklığında artış) görülebilir.

### Duygu durum bozuklukları/Depresyon:

Topiramate tedavisi sırasında, duyu durum bozuklukları ve depresyon insidansında artma gözlenmiştir.

### İntihar düşüncesi:

Çeşitli endikasyonlar için antiepileptik ilaçlarla tedavi görmekte olan hastalarda intihar düşüncesi ya da intihara eğilimli davranışlar bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla yapılan plasebo kontrollü, randomize çalışmaların bir meta-analizi, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranış riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut veriler topiramate ile risk artışı olasılığını dışlamamaktadır.

Çift kör klinik çalışmalarda; intiharla ilişkili olaylar (intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve intihar), topiramate ile tedavi edilen hastalarda %0,5 sıklıkla (tedavi edilen 8.652 hasta içinde 46), ve plasebo ile tedavi edilen hastalardan yaklaşık 3 kat daha yüksek sıklıkta görülmüştür (%0,2; tedavi edilen 4.045 hasta içinde 8).

Bu nedenle, hastalar intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranış işaretleri bakımından takip edilmeli ve uygun bir tedavi değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastalara (ve hastaların bakıcılarına), bu tip intihar düşüncesi ya da intihara eğilimli davranış işaretlerinin ortaya çıkması halinde derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

### Nefrolitiazis:

Özellikle böbrek taşı oluşturmaya eğilimli olanlar olmak üzere bazı hastalarda böbrek taşı oluşumu ve buna eşlik eden renal kolik, böbrek ağrısı veya böğür ağrısı gibi bulgu ve semptomların görülme riski artmış olabilir.

Nefrolitiazis için risk faktörleri arasında önceden böbrek taşı oluşumu, ailede nefrolitiazis ve hiperkalsiüri (aşağıya bakınız-metabolik asidoz) öyküsü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin herhangi birisine dayanarak, topiramate tedavisi sırasında böbrek taşı oluşacağı önceden güvenilir şekilde tahmin edilemez. Ayrıca nefrolitiazise yol açabilen başka ilaçlar alan hastalarda risk artabilir.

### Azalmış böbrek fonksiyonu

Topiramatin plazma ve renal klerensi azaldığı için, böbrek fonksiyonları yetersiz olan hastalarda ( $CL_{CR} \leq 70$  mL/dak) topiramate dikkatle uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda spesifik doz önerileri için, bkz. Bölüm 4.2, Böbrek yetmezliği.

#### Azalmış karaciğer fonksiyonu

Topiramatin klerensi azalabileceği için, karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramate dikkatle uygulanmalıdır.

#### Akut miyopi ve sekonder kapalı açılı glokom:

RAPINORM kullanan hastalarda sekonder kapalı açılı glokom ve bununla ilişkili akut miyopiden oluşan bir sendrom bildirilmiştir. Semptomlar arasında görme keskinliğinde ani düşme ve/veya göz ağrısı bulunmaktadır. Göze ilişkin bulgular arasında miyopi, ön kamarada sığlaşma, gözde kanlanma (kırmızılık) ve göz içi basıncında yükselme sayılabilir. Midriyazis olabilir ya da olmayabilir. Bu sendrom, sekonder kapalı açılı glokomlu, lens ve irisin öne kaymasıyla sonuçlanan suprasilier sıvı toplanması ile ilişkilendirilebilir. Semptomlar tipik olarak topiramate tedavisine başladıktan sonra 1 ay içinde ortaya çıkar. 40 yaşın altında ender görülen primer dar açılı glokomun tersine; topiramata bağlı sekonder kapalı açılı glokom, erişkinlerde olduğu kadar çocuk hastalarda da bildirilmiştir. Bu durumda; tedavi eden doktorun kararına göre en hızlı şekilde topiramate tedavisine son verilmeli ve göz içi basıncını düşürmek için gerekli önlemler alınmalıdır. Bu önlemler genellikle göz içi basıncında azalma ile sonuçlanmaktadır. Herhangi bir nedene bağlı olarak yükselen göz içi basıncı; tedavi edilmediği takdirde, kalıcı görme kaybı da dahil ciddi sekillere yol açabilir.

Göz bozukluğu hikayesi olan hastalarda, topiramate ile tedavi edilip edilmeyecekleri konusunda bir karar verilmelidir.

#### Görme alanı bozuklukları:

Görme alanı bozuklukları, topiramate kullanan hastalarda yükselmiş intraoküler basınçtan bağımsız olarak raporlanmıştır. Klinik çalışmalarda, bu vakaların çoğu topiramate kullanımı kesildikten sonra düzelmiştir. Topiramate tedavisinin herhangi bir döneminde görme alanı bozuklukları meydana gelirse, ilacın bırakılması düşünülebilir.

#### Metabolik asidoz:

Hiperkloremik, non-anyonik açıklıklı, metabolik asidoz (solunumsal alkaloz olmamasına rağmen serum bikarbonat düzeylerinin normal referans aralığının altında olması) topiramate tedavisi ile

birlikte görülebilir. Serum bikarbonat düzeyindeki bu azalma, topiramatin renal karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanmaktadır. Bikarbonat düzeyindeki azalma tedavinin herhangi bir zamanında oluşabilmekle birlikte, genellikle tedavinin erken döneminde ortaya çıkar. Azalma genellikle hafif ile orta derecededir (ortalama 4 mmol/L azalma, erişkinlerde 100 mg/gün veya üzerinde dozlarda; pediatrik hastalarda yaklaşık 6 mg/kg/gün dozlarda). Nadiren hastalarda 10 mmol/L'nin altındaki değerlere de rastlanabilir. Asidoza yatkınlık sağlayan durumlar ve/veya tedavi yöntemleri (böbrek hastalığı, ağır solunum hastalıkları, status epileptikus, diyare, cerrahi girişimler, ketojenik diyet veya bazı ilaçlar) topiramatin bikarbonatı azaltıcı etkisini arttırabilirler.

Kronik tedavi edilmemiş metabolik asidoz nefrolitiazis ve nefrokalsinozis oluşma riskini arttırır ve hastalarda osteopeniye yol açma potansiyeline sahiptir (yukarı bakınız- Nefrolitiazis).

Kronik metabolik asidoz pediatrik hastalarda büyüme hızını azaltabilir. Pediatrik veya erişkin popülasyonda topiramatin kemikle ilgili sekel yapıcı etkisi sistematik olarak araştırılmamıştır.

Altta yatan tablolara bağlı olarak, topiramatin tedavisi sırasında serum bikarbonat düzeylerini de içeren gerekli değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir. Eğer metabolik asidoza işaret eden bulgu ya da semptomlar (derin Kussmaul solunumu, dispne, anoreksi, bulantı, kusma, aşırı yorgunluk, taşikardi ya da aritmi) mevcut ise, serum bikarbonat ölçümü önerilir. Eğer metabolik asidoz gelişirse ve devam ederse topiramatin dozu azaltılmalı ya da titrasyon ile tedavi kesilmelidir.

Metabolik asidoz gelişimi için risk oluşturan tablolara sahip olan ya da bu özellikte tedavi yöntemleri kullanmakta olan hastalarda topiramatin kullanırken dikkatli olunmalıdır.

#### Kognitif fonksiyon yetersizliği:

Epilepside kognitif yetersizlik multifaktöryeldir ve altta yatan etiyolojiden, epilepsiden veya antiepileptik tedaviden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde, topiramatin tedavisi gören yetişkinlerde doz azaltımı veya tedavinin sonlandırılmasını gerektiren kognitif fonksiyon yetersizliği raporları vardır. Fakat, topiramatin tedavisi gören çocuklarda kognitif etkileri değerlendiren çalışmalar yetersizdir ve bu konuda daha çok veriye ihtiyaç vardır.

#### Hiperamonyemi ve Ensefalopati

Topiramatin tedavisinde, ensefalopatinin eşlik ettiği ya da etmediği hiperamonyemi rapor



edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Topiramamat ile hiperamonyemi riski doza bağı olarak görülmektedir. Topiramamat, valproik asit ile birlikte kullanıldığında hiperamonyemi daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Topiramamat monoterapi veya adjuvan tedavisi ile ilişkili açıklanamayan letarji veya zihinsel durum değişiklikleri geliştiren hastalarda, hiperamonyemik ensefalopati'nin dikkate alınması ve amonyak seviyelerinin ölçülmesi tavsiye edilir.

#### Besin desteği:

Bazı hastalar topiramamat ile tedavi edilirken kilo kaybedebilir. Bu sebeple topiramamat ile tedavi edilen hastalar kilo kaybı açısından izlenmelidir. Hasta RAPİNORM ile tedavi edilirken kilo kaybediyorsa, alınan besin miktarının artırılması veya besin desteği ürünler verilmesi düşünülebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### RAPİNORM'un diğer anti epileptik ilaçlar üzerindeki etkileri:

RAPİNORM'un diğer anti epileptik ilaçlarla (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, primidon) yapılan tedaviye eklenmesi durumunda, bu ilaçların kararlı durum plazma konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. İstisna olarak, bazı hastalarda fenitoin tedavisine RAPİNORM eklenmesi, plazma fenitoin konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Bu durum, muhtemelen, spesifik bir enzimin polimorfik izoformunun (CYP2C19) inhibisyonuna bağlıdır. Bu nedenle fenitoin kullanan bir hasta klinik toksisite semptom ve bulguları gösteriyorsa, fenitoin düzeyleri izlenmelidir.

Epilepsi hastaları üzerinde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışması, 100-400 mg/gün dozlarında topiramamatın lamotrijin tedavisine eklenmesinin, lamotrijinin plazma kararlı durum konsantrasyonu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Ayrıca lamotrijin tedavisi (ortalama doz 327 mg/gün) sırasında ya da lamotrijinin tedaviden çekilmesini takiben topiramamatın plazma kararlı durum konsantrasyonunda hiçbir değişiklik olmamıştır.

Topiramamat CYP2C19 enzimini inhibe eder ve bu enzim yolu ile metabolize olan diğer maddeler ile (örneğin; diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol) etkileşime geçebilir.

##### Diğer anti epileptik ilaçların RAPİNORM üzerindeki etkileri:

Birlikte fenitoin ve karbamazepin kullanılması, plazma RAPİNORM konsantrasyonlarını azaltır. RAPİNORM tedavisine fenitoin ya da karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması, RAPİNORM dozajında ayarlama yapılmasını gerektirebilir. Bu ayarlama klinik etkiye göre titre edilerek

yapılmalıdır. Valproik asid eklenmesi ya da çıkarılması, RAPİNORM'un plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişiklikler oluşturmaz; bu nedenle de RAPİNORM'un dozunun ayarlanmasını gerektirmez. Bu etkileşmelerin sonuçları aşağıda özetlenmektedir:

Birlikte Kullanılan AEİ	AEİ Konsantrasyonu	RAPİNORM Konsantrasyonu
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin (KBZ)	↔	↓
Valproik asid	↔	↔
Lamotrijin	↔	↔
Fenobarbital	↔	ÇY
Primidon	↔	ÇY

↔ = Plazma konsantrasyonu üzerinde etkisiz ( $\leq$ %15 değişim)

\*\* = Bazı hastalarda bireysel olarak plazma konsantrasyonları artar

↓ = Plazma konsantrasyonları azalır

ÇY = Çalışma yok

AEİ = Antiepileptik ilaç

#### Diğer İlaç Etkileşmeleri:

**Digoksin:** Tek doz digoksin uygulaması ile elde edilen Eğri Altında Kalan Alan (EAA), RAPİNORM eklenince, %12 oranında azalmıştır. Bu gözlemin klinik için taşıdığı anlam belirlenmemiştir. Digoksin alan hastaların tedavisine RAPİNORM eklendiği ya da çıkarıldığı zaman, serum digoksin düzeyleri rutin ve dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

**MSS depresanları:** RAPİNORM ile birlikte alkol ya da MSS'yi deprese eden başka ilaçların kullanılması, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. RAPİNORM'un alkol ve MSS'yi deprese eden başka ilaçlarla kullanılmaması önerilmektedir.

**St. John's Wort (Hypericum perforatum):** Topiramatin St. John's Wort ile birlikte kullanımı halinde, azalmış plazma konsantrasyonları sonucunda etki kaybı görülebilir. Bu potansiyel etkileşimi değerlendiren herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

**Oral kontraseptifler:** Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında; 50-200 mg/gün dozunda RAPİNORM'un başka ilaçlar olmaksızın 1 mg noretindron (NET) ve 35 mikrogram etinil östradiol (EE) içeren kombine oral kontraseptif ile birlikte uygulandığında, oral kontraseptifin her iki komponentinde de EAA değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı

değişikliklere yol açmadığı tespit edilmiştir. Ancak valproik asit ile birlikte ek tedavi olarak kullanıldığı bir başka çalışmada 200, 400, 800 mg/gün dozlarında RAPİNORM, EE'nin EAA değerlerini belirgin olarak düşürmüştür (sırasıyla %18, %21 ve %30). Her iki çalışmada da RAPİNORM (sağlıklı gönüllülerde 50-200 mg/gün ve epilepsi hastalarında 200-800 mg/gün) NET'in EAA değerlerini belirgin olarak etkilememiştir. 200-800 mg/gün dozları arasında (epilepsi hastaları) EE'nin EAA değerlerinde doza bağımlı bir düşüş olmasına rağmen, 50-200 mg/gün dozlarında (sağlıklı gönüllüler) EE'nin değerlerinde doza bağlı belirgin bir değişiklik olmamıştır. Gözlenen bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. RAPİNORM ile birlikte kombine oral kontraseptif ürünleri kullanan hastalarda kontraseptif ilacın etkililiğinin azalması ve ara kanamaların artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Östrojen içeren kontraseptif alan hastalardan, menstrüasyon ile ilgili herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir. Ara kanamalar olmasa bile kontraseptif etkililik azalabilir.

Lityum: Sağlıklı gönüllülerde, 200 mg/gün topiramet ile birlikte kullanıldığında, sistemik dolaşımdaki lityum miktarında azalma görülür (EAA için % 18). Bipolar bozukluğu olan hastalarda, lityum farmakokinetiği, 200 mg/gün topiramet tedavisinden etkilenmemiştir, ancak 600 mg/gün'e kadar olan topiramet dozlarında, sistemik dolaşımdaki lityum miktarında artış (EAA için %26) görülmüştür. Lityum, topiramet ile birlikte kullanıldığında lityum düzeyi takibi yapılmalıdır.

Risperidon: Sağlıklı gönüllülerde tek dozlu olarak, bipolar bozukluğu olan hastalarda çok dozlu olarak yürütülen ilaç-ilaç etkileşim çalışmalarında benzer sonuçlar bulunmuştur. Topirametin 100, 250 ve 400 mg/gün gibi artan dozlarıyla birlikte kullanıldığında, risperidonun (1-6 mg/gün dozları arasında) sistemik dolaşımdaki miktarında azalma görülmüştür (250 mg/gün ve 400 mg/gün için sırasıyla, kararlı durum konsantrasyonunda EAA için %16 ve %33). Ancak, tek başına risperidon tedavisi ve topiramet ile birlikte kombinasyon tedavisi arasında toplam aktif bileşik EAA değerlerindeki farklılık istatistiksel anlam taşımamaktaydı. Toplam aktif madde farmakokinetiğinde minimal farklılık (risperidon ve 9 hidrosirisperidon) görülmüştür ve 9 hidrosirisperidonda ise fark görülmemiştir. Risperidonun toplam aktif madde veya topirametin sistemik dolaşımdaki miktarında klinik olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir. Mevcut risperidon tedavisine (1-6 mg/gün) topiramet eklendiğinde, advers olaylar topiramet (250-400 mg/gün) başlangıcı öncesine kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %90 ve %54). Risperidon tedavisine topiramet eklendiğinde en sık bildirilen advers olaylar somnolans (sırasıyla %27 ve %12), parestezi (%22 ve %0) ve bulantı (%18 ve %9) olmuştur.

Hidroklorotiazid (HCTZ): Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında tek başına ya da birlikte uygulanan HCTZ (25 mg, 24 saatte 1 kez) ve topiramatin (96 mg, 12 saatte 1 kez) kararlı durum farmakokinetikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma, topiramata HCTZ eklenmesinin, topiramatin  $C_{maks}$  değerinde %27 ve EAA değerinde %29 oranında artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu değişikliğin klinik anlamı bilinmemektedir. Topiramata tedavisine HCTZ eklenmesi, topiramata dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. Topiramata ile birlikte uygulama HCTZ'nin kararlı durum farmakokinetiğini belirgin olarak değiştirmemiştir. Klinik laboratuvar sonuçları, topiramata ya da HCTZ uygulamasından sonra serum potasyum düzeylerindeki düşüşün, HCTZ ve topiramata birlikte kullanıldığında daha fazla olduğunu göstermiştir.

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, metformin tek başına alındığı ve metformin ile topiramata birlikte alındığı durumlardaki, metformin ile topiramatin plazmadaki kararlı durum farmakokinetikleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; metformin topiramata ile birlikte alındığında metforminin ortalama  $C_{maks}$  ve ortalama  $EAA_{0-12s}$  değerleri sırasıyla %18 ve %25 artarken, ortalama  $CL/F$  %20 düşmüştür. Topiramata, metformin  $t_{maks}$  değerini etkilememiştir. Topiramatin, metformin farmakokinetiği üzerindeki etkisinin klinik anlamı bilinmemektedir. Metformin ile birlikte uygulandığında topiramatin oral plazma klerensi azalmaktadır. Klerensteki değişikliğin miktarı bilinmemektedir. Metforminin topiramata farmakokinetiği üzerindeki etkisinin klinik önemi bilinmemektedir. RAPINORM metformin tedavisi gören hastalara verildiğinde veya bu hastalardan kesildiğinde, hastaların diyabetik durumunun izlenmesi ve kontrol altında tutulması gerekmektedir.

Pioglitazon: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında tek başına ya da birlikte uygulanan pioglitazon ve topiramatin kararlı durum farmakokinetikleri değerlendirilmiştir. Pioglitazonun  $EAA_{t,ss}$  değerinin %15 azaldığı ve  $C_{maks,ss}$ 'ın değişmediği gözlemlendi. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, aktif hidroksi metabolitinin sırasıyla  $C_{maks,ss}$  ve  $EAA_{t,ss}$  değerlerinde %13 ve %16 azalma, aktif keto-metabolitinin  $C_{maks,ss}$  ve  $EAA_{t,ss}$  değerlerinde %60 azalma tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. RAPINORM pioglitazon tedavisine eklendiğinde ya da pioglitazon RAPINORM tedavisine eklendiğinde, hastaların diyabetik hastalık yönünden yeterli kontrolü için rutin takip konusunda dikkatli olunmalıdır.

Glibenklamid: İlaç-ilaç etkileşimini değerlendirmek amacıyla Tip 2 diyabetli hastalarda,

glibenklamid (5 mg/gün) tek başına ve topiramate (150 mg/gün) ile kombine kullanımı sırasında kararlı durum farmakokinetiğini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Topiramate uygulaması ile glibenklamid EAA<sub>24</sub> düzeyinde %25 azalma olduğu görülmüştür. Sistemik dolaşımdaki aktif metabolitleri olan, 4-*trans*-hidroksi-gliburid (M1) ve 3-*cis*-hidroksigliburid (M2) düzeylerinde de sırasıyla %13 ve %15 oranında azalma görülmüştür. Topiramatin kararlı durum farmakokinetiği birlikte glibenklamid kullanımından etkilenmemiştir.

Topiramatin glibenklamid tedavisine eklenmesi veya glibenklamid topiramate tedavisine eklenmesi durumunda, rutin kontrollerle takipte diyabetik durumun yeterli kontrolü için dikkatli olunmalıdır.

Diğer etkileşim şekilleri:

Nefrolitiazise yatkınlık oluşturan ajanlar:

RAPİNORM, nefrolitiazise predispoze edici diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığında, nefrolitiazis riskini arttırabilir. RAPİNORM kullanımında, bu türlü ajanlardan kaçınılmalıdır; çünkü böbrek taşı oluşma riskini arttıran fizyolojik bir ortam yaratabilirler.

Valproik asit:

Topiramate ve valproik asidi tek başına ayrı ayrı tolere eden hastalarda, bu iki ilacın beraber uygulanması, ensefalopatinin eşlik ettiği ya da etmediği hiperammonemi ile ilişkilendirilmiştir. Birçok olguda, belirti ve bulgular her iki ilacın kesilmesi ile hafiflemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Bu yan etki farmakokinetik bir etkileşime bağlı değildir.

Topiramate ve valproik asit (VPA) birlikte kullanıldığında, vücut iç ısısının istenmeden 35°C'nin altına düşmesi şeklinde tanımlanan hipotermi bildirilmiştir; bu durum hiperammonemi ile birlikte olabildiği gibi, hiperammonemi olmaksızın da görülebilir. Topiramate ve valproatı birlikte kullanan hastalardaki bu advers olay, topiramate tedavisine başladıktan sonra ya da günlük topiramate dozunu arttırdıktan sonra ortaya çıkabilir.

Varfarin

Varfarin ile birlikte topiramate tedavisi alan hastalarda Protrombin Zamanında/Uluslar arası Normalleştirilmiş Oranda (PT/INR) azalma bildirilmiştir. Bu nedenle, eşzamanlı olarak topiramate ve varfarin tedavisi alan hastalarda INR dikkatle izlenmelidir.

İlave Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları:

Topiramate ve diğer ajanlar arasındaki muhtemel farmakokinetik ilaç etkileşimlerini

değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Etkileşim sonucu olarak  $C_{maks}$  ya da EAA değerlerindeki değişiklikler aşağıda özetlenmiştir. İkinci kolon (birlikte uygulanan ilaç konsantrasyonu) birinci kolondaki ilaca, topiramate eklendiğinde konsantrasyonun nasıl etkilendiğini tanımlamaktadır. Üçüncü kolon (topiramate konsantrasyonu) ilk kolondaki ilaç ile birlikte uygulamanın topiramate konsantrasyonunu nasıl etkilediğini tanımlamaktadır.

### İlave Klinik Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları Sonuçlarının Özeti

Birlikte uygulanan ilaç	Birlikte uygulanan ilaç konsantrasyonu <sup>a</sup>	Topiramate konsantrasyonu <sup>a</sup>
Amitriptilin	↔ Nortriptilin metabolitinde %20 $C_{maks}$ ve EAA artışı	ÇY
Dihydroergotamin (Oral ve subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ İndirgenmiş metabolitinin EAA değerinde %31 artma	ÇY
Propranolol	↔ 4-OH propranolol (TPM 50 mg 12 saatte bir) $C_{maks}$ değerinde % 17 artış	$C_{maks}$ 'ta % 9 ve % 16 artış EAA'da % 9 ve % 17 artış (sırasıyla, 40 mg ve 80 mg propranolol, 12 saatte bir)
Sumatriptan (oral ve subkutan)	↔	ÇY
Pizotifen	↔	↔
Diltiazem	Diltiazemin EAA'ında %25 azalma ve DEA düzeyinde %18 azalma ve DEM ↔ *	EAA'da %20 artma
Venlafaksin	↔	↔
Flunarizin	EAA düzeyinde %16 artış (TPM 50 mg 12 saat ara ile) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup>=% değerleri tedavide ortalama  $C_{maks}$  veya EAA değerlerinde monoterapiye göre değişikliği gösterir.

↔ = Ana bileşiğin  $C_{maks}$  ve EAA değerleri üzerinde etki yok ( $\leq$ %15 değişim)

ÇY= Çalışma Yok

\*DEA=Des Asetil Diltiazem, DEM=N-demetil diltiazem

<sup>b</sup> Sadece flunarizin kullanan olgularda flunarizinin EAA değeri %14 artmıştır. Sistemik dolaşımdaki artış kararlı duruma ulaşma sırasındaki birikmeye bağlanabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: D

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uzmanlar tarafından bilgilendirilmelidir. Hamile kalmayı planlayan kadınlar için tedavinin antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılma ihtiyacı yeniden değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yüksek etkili doğum kontrol yöntemi kullanılması (bkz. Bölüm 4.5) ve alternatif terapötik seçeneklerin düşünülmesi önerilmektedir.

Epilepsi endikasyonu

RAPİNORM ile birlikte kombine oral kontraseptif ürünleri kullanan hastalarda kontraseptif etkililiğin azalması ve ara kanamaların artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Oral kontraseptif alan hastalardan, menstrüasyon ile ilgili herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir. Ara kanamalar olmasa bile kontraseptif etkililik azalabilir. Bu gibi durumlarda tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

RAPİNORM'un gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

RAPİNORM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Epilepsi ve antiepileptik ilaçlara ilişkin genel riskler

Antiepileptik ilaçların aniden bırakılması nöbetlerin yenilenmesine sebep olabilir ve bu durum kadınlar ve doğmamış çocukları için ciddi sonuçlara sebep olabileceğinden, epilepsi tedavisi alan kadınlar bu konuda bilgilendirilmelidir. Birden fazla antiepileptik ilaç içeren tedavi, antiepileptik ilaçlara bağlı olarak, artmış bir konjenital malformasyona sebep olabileceğinden dolayı mümkünse monoterapi tercih edilmelidir.

Topiramamat ilişkili riskler

Topiramate fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Sıçanlarda, topiramate plasentaya geçmektedir.

İnsanlarda topiramate plasentayı geçmektedir ve göbek kordonunda anne kanına benzer konsantrasyonlarda rapor edilmiştir.

Hamilelik kayıtlarından elde edilen klinik veriler, topiramate monoterapisine maruz kalan bebeklerde

- Hamileliğin ilk üç ayında ilaca maruziyeti takiben, artmış bir konjenital malformasyon (özellikle yarık dudak/damak, hipospadias ve çeşitli vücut sistemlerine ilişkin anomaliler) riskine sahip olduğunu göstermektedir. Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç gebelik kayıtlarındaki topiramate monoterapisi verileri, antiepileptik ilaç almayan bir referans gruba kıyasla (%1,4), majör konjenital malformasyonlarda yaklaşık 3 kat daha yüksek bir prevalans (% 4,3) bulunduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, diğer çalışmalardan elde edilen veriler monoterapi ile karşılaştırıldığında, antiepileptik ilaçların kombinasyon tedavisinde kullanılmasının artmış bir teratojenik riske sebep olduğunu göstermektedir. Riskin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir; tüm dozlarda etkiler gözlenmiştir. Topiramate ile tedavi edilen kadınlar doğuştan bir malformasyona sahip bir çocuğa sahipse, sonraki gebeliğinde topiramate kullandığında malformasyon riskinde artış ortaya çıkmıştır.
- Referans bir gruba kıyasla daha yüksek bir düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) prevalansı
- Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı sıklığının artması (SGA; cinsiyete göre sınıflandırılmış, gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 10 persantilin altında doğanlar olarak tanımlanır). SGA bulgularının (gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı) uzun dönem sonuçları tespit edilememiştir.

#### Epilepsi endikasyonu

Kadınlar kontrol altına alınamayan epilepsinin hamileliğe verebileceği bilinen potansiyel riskleri ve tıbbi ürünün fetusa verebileceği potansiyel riskleri hakkında tamamen bilgilendirilmelidir. Eğer hamile kalınması planlanıyorsa, tedavinin tekrar değerlendirilebilmesi ya da başka terapötik seçeneklerin düşünülebilmesi için tedaviden önce doktora danışılmalıdır. Hamileliğin ilk üç ayında ilacın kullanılması durumunda, doğum öncesi dönem dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

#### Migren profilaksi endikasyonu

Topiramate hamilelerde ve yüksek etkili uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda migren profilaksisinde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3



ve 4.5 )

### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmalarında topiramatin süte geçtiği gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalarda topiramatin insan sütüne geçip geçmediği değerlendirilmemiştir. Hastalardaki sınırlı gözlemler topiramatin yaygın bir şekilde anne sütüne geçtiğini düşündürmektedir.

Tedavi gören anneler tarafından emzirilen yenidoğanlarda diyare, uyuklama, sinirlilik, yetersiz kilo alımını içeren etkiler gözlenmiştir. Bu yüzden, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağı ya da RAPİNORM tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine karar verirken ilacın emziren anne için faydası göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvan çalışmalarında, topiramat kullanımıyla fertilité üzerinde herhangi bir bozukluk oluştuğu gözlenmemiştir (bkz: bölüm 5.3). Topiramatin insan fertilitesi üzerindeki etkisi kanıtlanmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

RAPİNORM araç ve makine kullanma becerisini minimal ya da düşük ölçüde etkiler. Topiramat merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir ve uyuşukluk, baş dönmesi ya da başka benzeri semptomlara yol açabilir. Ayrıca görme bozuklukları ve/veya bulanık görmeye de neden olabilir. Bu advers etkiler, özellikle hastanın aldığı ilaca ilişkin bireysel deneyimi oluşuncaya değin geçecek süre içinde, araç ya da makina kullanan hastalarda potansiyel tehlike oluşturabilir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### **Klinik çalışmalardan elde edilen veriler**

RAPİNORM'un güvenliliği ile ilgili veriler 20 çift kör klinik çalışmada yer alan 4111 hastadan (3182'si RAPİNORM ve 929'u plasebo uygulanan) ve 34 açık etiketli çalışmada yer alan 2847 hastadan elde edilmiştir. Bu klinik çalışmaların çift-kör olanlarında topiramat, parsiyel başlangıçlı nöbetleri, primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri, ya da Lennox Gastaut sendromuna bağlı nöbetleri olan hastalarda yardımcı tedavi şeklinde, açık etiketli olanlarında ise, yeni ya da son zamanlarda tanı konmuş epilepsi hastalarında veya migren profilaksisinde monoterapi şeklinde kullanılmıştır. Görülen advers etkilerin çoğunun hafif veya orta şiddette olduğu saptanmıştır. Klinik araştırmalarda ya da pazarlama sonrası deneyim sırasında (\* ile gösteriliyor) tanımlanan advers ilaç reaksiyonları, aşağıda, klinik araştırmalardaki insidansına göre verilmektedir.

Görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık görülen (çift kör klinik çalışmalarda en azından bir endikasyonda plaseboya göre görülme sıklığı  $> 5\%$ 'ten daha fazla olanlar) advers etkiler şunlardır; anoreksi, iştahta azalma, bradifreni, depresyon, konuşarak kendini ifade etme bozukluğu, uykusuzluk, koordinasyon bozuklukları, dikkat dağınıklığı, baş dönmesi, disartri, disguzi, hipoestezi, letarji, hafıza güçlüğü, nistagmus, parestezi, somnolans, titreme, diplopi, bulanık görme, diyare, bulantı, yorgunluk, irritabilite ve kilo kaybı.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Çok yaygın: Nazofarenjit\*

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati, eozinofili

Seyrek: Nötropeni\*

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın: Hipersensitivite

Bilinmiyor: Alerjik ödem\*

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi, iştah kaybı

Yaygın olmayan: Metabolik asidoz, hipokalemi, iştahta artış, polidipsi

Seyrek: Hiperkloremik asidoz, hiperamonyemi\*, hiperamonyemik ensefalopati\*

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: Depresyon

Yaygın: Bradifreni, uykusuzluk, kendini ifade etmede bozukluk, anksiyete, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, saldırganlık, duygusal değişkenlikler, ajitasyon, duygusal dalgalanmalar, depresif durum, öfke, anormal davranış

Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi, intihar girişimi, halüsinasyonlar, psikotik bozukluklar, işitsel halüsinasyonlar, görsel halüsinasyonlar, apati, spontan konuşma kaybı, uyku bozukluğu, affektif

labilite, libido azalması, huzursuzluk, ağlama, kelime telaffuz bozukluğu, eforik mizaç, paranoya, perseverasyon, panik atak, ağlamaklı olma, okuma bozukluğu, uykuya dalmada güçlük, donukluk, anormal düşünce, libido kaybı, halsizlik, uykunun orta periyodunda insomnia, dikkat dağınıklığı, sabah erken uyanma, panik reaksiyon, duygu durum yükselmesi

Seyrek: Mani, panik bozukluklar, umutsuzluk\*, hipomani

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Parestezi, somnolans, baş dönmesi

Yaygın: Dikkatte dağınıklık, hafıza güçlüğü, amnezi, kognitif bozukluklar, mental bozukluklar, psikomotor yeteneklerde bozukluk, konvülsiyon, koordinasyon bozukluğu, tremor, letarji, hipoestezi, nistagmus, disguzi, denge bozukluğu, disartri, niyet tremoru, sedasyon

Yaygın olmayan: Bilinç düzeyinde baskılanma, grandmal konvülsiyon, görme alanı bozukluğu, kompleks kısmi nöbet, konuşma bozukluğu, psikomotor hiperaktivite, senkop, duysal bozukluk, salya artışı, hipersomni, afazi, tekrarlayıcı konuşma, hipokinezi, diskinezi, postural baş dönmesi, uyku kalitesinde azalma, yanma hissi, his kaybı, parosmi, serebellar sendrom, dizestezi, hipoguzi, stupor, hantallık, aura, aguzi, dizgrafi, dizfazi, periferik nöropati, presenkop, distoni, karıncalanma

Seyrek: Apraksi, günlük ritmin bozulmasına bağlı uyku bozukluğu, hiperestezi, hiposmi, anosmi, esansiyel tremor, akinezi, uyaranlara yanıt verememe

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme, diplopi, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Görme berraklığında azalma, skotom, miyopi\*, gözlerde anormallik hissi\*, gözlerde kuruluk, fotofobi, blefarospazm, gözyaşı salgısında artış, fotopsi, midriyazis, presbiyopi

Seyrek: Tek taraflı körlük, geçici körlük, glokom, gözde akomodasyon bozukluğu, görsel derinlik algısında değişiklik, şimşek çakmasıyla seyreden skotom, göz kapağı ödemi\*, gece körlüğü, ambliyopi

Bilinmiyor: Kapalı açılı glokom\*, makulopati\*, göz hareketlerinde bozukluk\* konjunktival ödem\*, üveit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı

Yaygın olmayan: Sağırılık, tek taraflı sağırılık, sinirsel-duysal sağırılık, kulakta rahatsızlık hissi, işitmede bozulma

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bradikardi, sinus bradikardisi, çarpıntılar

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, ciltte kızarma, sıcak basması

Seyrek: Raynaud fenomeni

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne, burun kanaması, burun tıkanması, rinore, öksürük\*

Yaygın olmayan: Efor dispnesi, paranasal sinüslerde hipersekresyon, disfoni

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın: Kusma, kabızlık, karın üst bölümünde ağrı, dispepsi, karın ağrısı, ağız kuruluğu, midede rahatsızlık hissi, ağızda parestezi, gastrit, karında rahatsızlık

Yaygın olmayan: Pankreatit, flatülans, gastro-özofajiyal reflü hastalığı, karının alt bölümünde ağrı, ağızda hipoestezi, dişeti kanaması, karında şişkinlik, epigastrik rahatsızlık hissi, karında hassasiyet, tükürük salgısında artış, ağızda ağrı, ağızda koku, dudaklarda, dilde ve ağza yanma hissi

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Seyrek: Hepatit, karaciğer yetmezliği

### **Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**

Yaygın: Alopesi, döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Anhidroz, yüzde hipoestezi, ürtiker, eritem, jeneralize kaşıntı, maküler döküntü, deride renk değişikliği, alerjik dermatit, yüzde şişkinlik

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu\*, eritema multiform\*, anormal deri kokusu, periorbital ödem\*, lokal ürtiker

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz\*

### **Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji, kas spazmları, miyalji, kaslarda seyirme, kaslarda zayıflık, göğüs kas/kemiklerinde ağrı

Yaygın olmayan: Eklemlerde şişlik\*, kas-iskelet sisteminde katılık, böğür ağrısı, kaslarda yorgunluk

Seyrek: Ekstremitelerde rahatsızlık hissi\*

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın: Nefrolityazis, pollaküri, disüri, nefrokalsinozis

Yaygın olmayan: Üriner taş, üriner inkontinans, hematüri, inkontinans, acil idrara çıkma, renal kolik, böbrek ağrısı

Seyrek: Üreter taşı, renal tübüler asidoz\*

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon, cinsel işlevlerde bozulma

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Pireksi, asteni, asabiyet, yürüme bozukluğu, anormal hissetme, halsizlik

Yaygın olmayan: Hipertermi, susuzluk, grip benzeri hastalık\*, uyuşukluk, ekstremitelerde soğukluk, kendini sarhoş gibi hissetme, kendini gergin hissetme

Seyrek: Yüzde ödem

### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Kilo kaybı

Yaygın: Kilo artışı\*

Yaygın olmayan: İdrarda kristaller, tandem adımlama testinde anormallik, lökopeni, karaciğer enzimlerinde artış

Seyrek: Kanda bikarbonat düzeylerinde düşme

### **Sosyal koşullar**

Yaygın olmayan: Öğrenme bozukluğu

\* Pazarlama sonrası spontan raporlar sonucu istenmeyen etki olarak tanımlanmıştır. Sıklığı klinik çalışmalarda insidansa göre veya klinik çalışmalarda olayın ortaya çıkmaması durumuna göre hesaplanmıştır.

## **Konjenital malformasyonlar ve fetal gelişim geriliği (bölüm 4.4. ve bölüm 4.6)**

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çift kör kontrollü çalışmalarda, çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülen (.2-kat) advers etkiler şunlardır: iştahta azalma, iştahta artma, hiperkloremik asidoz, hipokalemi, anormal davranış, saldırganlık, apati, uykuya dalmada güçlük, intihar düşüncesi, dikkat dağınıklığı, letarji, günlük ritmin bozulmasına bağlı uyku bozukluğu, uyku kalitesinde azalma, gözyaşı salgısında artış, sinüs bradikardi, anormal hissetme ve yürüme bozukluğu.

Çift kör kontrollü çalışmalarda, çocuklarda görülüp de yetişkinlerde görülmeyen advers etkiler şunlardır: eozinofili, psikomotor hiperaktivite, vertigo, kusma, hipertermi, pireksi ve öğrenme güçlüğü.

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

#### **Belirti ve semptomlar**

Topiramate ile doz aşımaları bildirilmiştir. Bulgu ve semptomlar şunlardır; konvülsiyonlar, sersemlik, konuşma bozuklukları, görme bulanıklığı, diplopi, mental aktivitede bozulma, letarji, koordinasyon bozukluğu, stupor, hipotansiyon, karın ağrısı, ajitasyon, baş dönmesi ve depresyon. Çoğu hastada klinik sonuçları ciddi değildir, ancak topiramatin da içinde bulunduğu çok sayıda ilacın birlikte alındığı doz aşımı vakalarında ölüm bildirilmiştir.

Topiramate doz aşımı ciddi metabolik asidoz ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Tedavi**

Doz aşımı durumlarında, klinik toksisite azalana ya da ortadan kalkana kadar topiramate kesilmeli ve genel destekleyici tedavi verilmelidir. Hasta iyi hidrate edilmelidir. Hemodiyalizin vücuttan topiramate atmak için iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Hekimin taktirinde başka önlemler de alınabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, diğer antiepileptikler, antimigren preparatları

ATC Kodu: N03AX11

Topiramate, sülfamat süstitüsyonlu/ikameli monosakkarit türevi bir ajandır. Topiramatin antiepileptik etki mekanizması ve migren profilaksisindeki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöron kültürlerinde yapılan elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, topiramatin antiepileptik etkisine katkıda bulunabilecek üç özelliğini ortaya çıkarmıştır.

Nöronların sürekli depolarizasyonu yoluyla elde edilen tekrarlayan aksiyon potansiyelleri, topiramate tarafından zamana bağımlı olarak inhibe edilmektedir. Bu inhibisyon, sodyum kanallarında kullanıma bağılı olan bir blokağı düşündürmektedir. Topiramate'ın, gama-aminobütirat (GABA)'ın, GABA<sub>A</sub> reseptörlerini aktive etme frekansını arttırması ve GABA'nın, klorür iyonlarının nöronların içine girişini indükleyici etkisini kuvvetlendirmesi nedeniyle, bu inhibitör nörotransmitterin aktivitesini potansiyalize ettiğini göstermektedir.

Bu etkinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından bloke edilmemesi, ayrıca topiramatin kanalların açık kalma süresini arttırmaması, topiramate GABA<sub>A</sub> reseptörlerini modüle eden barbitüratlardan ayırmaktadır.

Topiramatin antiepileptik profilinin, benzodiazepinlerinkinden belirgin biçimde farklı olması göz önüne alındığında, benzodiazepinlere duyarlı olmayan bir GABA<sub>A</sub> reseptör alttipini modüle ettiği ileri sürülebilir. Topiramate, eksitatör amino asit (glutamat) reseptörünün kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propiyonik asit) alt tipinin kainat tarafından aktivasyonunu antagonize etmiş; ancak N-metil-D-aspartatın (NMDA), NMDA reseptör alttipi üzerindeki aktivitesine belirgin bir etkide bulunmamıştır. Topiramatin bu etkileri, 1 mikromol ile 200 mikromol arasında, konsantrasyona bağımlı olup minimal aktivitesi 1 mikromol ile 10 mikromol aralığında izlenmiştir.

Topiramate bunlara ek olarak, karbonik anhidrazın bazı izoenzimlerini de bloke etmektedir. Bu farmakolojik etki, bilinen bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin etkisinden çok daha zayıftır ve topiramatin antiepileptik etkililiğinin temel bileşenlerinden biri olduğu düşünülmemektedir.

Hayvan çalışmalarında, topiramate sıçanlarda ve farelerde maksimal elektroşok nöbet (MES) testlerinde antikonvülsan aktivite göstermektedir. Spontan epileptik sıçanlarda (SER) tonik ve absans-benzeri nöbetleri ve sıçanlarda amigdalde ateşleme (kindling) veya global iskemiyle indüklenen tonik ve klonik nöbetleri içeren kemirgen epilepsi modellerinde etkilidir. Topiramate,

GABA<sub>A</sub> reseptör antagonisti olan pentilentetrazol ile oluşturulan klonik nöbetlerin engellenmesinde sadece zayıf bir şekilde etkilidir.

Topiramatin karbamazepin veya fenobarbital ile birlikte uygulandığı farelerdeki çalışmalar, sinerjistik antikonvülsan aktivite gösterirken, fenitoin ile kombinasyon ek bir antikonvülsan aktivite göstermiştir. Diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan tedaviye eklendiği kontrollü ilaç araştırmalarında, topiramatin plazma çukur konsantrasyonları ile klinik etkililiği arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. İnsanlarda toleransa ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

Absans nöbetleri:

4-11 yaşındaki çocuklar üzerinde iki küçük tek kollu çalışma yürütülmüştür (CAPSS-326 ve TOPAMAT-ABS-001). Terapötik yanıt alınmaması nedeniyle sonlandırılmadan önce, birinde 5 çocuk, diğerinde ise 12 çocuk bulunmaktaydı. Bu çalışmalarda kullanılan dozlar, TOPAMAT-ABS-001 çalışmasında yaklaşık 12 mg/kg'a kadardı ve CAPSS-326 çalışmasında 9 mg/kg/gün ya da 400 mg/gün dozları arasından daha düşük olanının maksimumu kullanıldı. Bu çalışmalarda pediyatrik popülasyondaki etkinlik ya da güvenlilik konusunda karara ulaştırılacak ölçüde yeterli veri sağlanamamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Film kaplı tabletler ve sprinkle kapsül formülasyonları biyoeşdeğerdir.

Topiramatin farmakokinetik profili diğer antiepileptik ilaçlar ile kıyaslandığında, topiramatin plazma yarılanma ömrü uzundur; farmakokinetiği doğrusaldır; başlıca böbrekler yoluyla atılır; proteinlere yüksek oranda bağlanmaz; aktif metabolitleri klinik açıdan önem taşımazlar.

Topiramatin, ilaç metabolize edici enzimlerin güçlü bir uyarıcısı değildir; emilimi besinlerden etkilenmemekte (yemeklerden bağımsız olarak alınabilir) ve plazma topiramatin konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesi gerekmemektedir. Klinik çalışmalarda plazma konsantrasyonları ile etkililik ya da advers olaylar arasında bir bağlantı bulunmamıştır.

### Emilim:

Topiramatin hızlı ve iyi derecede emilir. Sağlıklı gönüllülere, oral yoldan 100 mg dozunda uygulandıktan sonra, ortalama doruk plazma konsantrasyonuna ( $C_{maks}=1,5$  mikrogram/ml), 2 ile 3 saat arasında ( $T_{maks}$ ) ulaşılmaktadır.

İdrardan elde edilen radyoaktivite değerlerine göre, 100 mg'lık oral <sup>14</sup>C-topiramatin dozunun ortalama emilim düzeyi, en az % 81 bulunmuştur. Besinlerin topiramatin biyoyararlanımı



üzerinde hiçbir belirgin etkisi bulunmamıştır.

#### Dağılım:

Topiramate, proteinlere genellikle % 13-17 oranında bağlanır. Eritrositlerin içinde ya da yüzeyinde, plazma konsantrasyonu 4 mikrogram/ml'yi aşınca doyumluğa erişen, düşük kapasiteli bağlanma yerleri saptanmıştır. Dağılım hacmi, doz ile ters orantılı bir değişim göstermektedir. 100 ile 1200 mg'lık tek doz uygulamalarında, ortalama dağılım hacmi 0.80 ile 0.55 L/kg olarak saptanmıştır. Cinsiyetin, dağılım hacmi üzerine etkili olduğu belirlenmiştir ve kadınlardaki değerler erkeklerdekilerin yaklaşık %50'si civarında bulunmuştur. Bu durum kadın hastaların vücutlarında daha yüksek oranda yağ bulunmasına bağlanmıştır ve klinik açıdan herhangi bir önem taşımamaktadır.

#### Biyotransformasyon:

Topiramate sağlıklı gönüllülerde önemli derecede metabolize edilmemektedir (~%20). İlaç metabolize edici enzimleri indükledikleri bilinen ajanlar ile kombine antiepileptik tedavi görmekte olan hastalarda % 50'ye varan oranda metabolize edilir. İnsan plazması, idrarı ve feçesinde hidroksilasyon, hidroliz ve glukuronidasyon sonucu oluşmuş altı adet metabolit izole edilmiş, özellikleri saptanmış ve tanımlanmıştır. Metabolitlerin herbiri, <sup>14</sup>C-topiramate uygulaması sonrasında atılan total radyoaktivitenin % 3'ünden azını temsil etmektedir. Topiramatin yapısını büyük ölçüde koruyan iki metaboliti incelenmiş ve antikonvülsan aktivitelerinin düşük olduğu ya da hiç bulunmadığı saptanmıştır.

#### Eliminasyon:

İnsanlarda, topiramatin ve metabolitlerinin değişmemiş şekilde atılımı, başlıca böbrekler aracılığıyla gerçekleşir (dozun en az % 81'i). Tek dozluk uygulamada, <sup>14</sup>C-topiramatin yaklaşık %66'sı dört gün içinde idrar ile değişmeden atılmıştır. Günde iki kez 50 mg ve 100 mg topiramate uygulaması sonrasında ortalama renal klerens sırasıyla 18 ml/dk ve 17 ml/dk civarında bulunmuştur. Topiramatin böbrek tübüllerinde reabsorbe edildiği yönünde veriler bulunmaktadır. Bu durum, topiramatin probenesisid ile birlikte uygulandığı sıçan çalışmalarıyla desteklenmektedir ve topiramatin renal klerensinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. İnsanlarda oral uygulama sonrasındaki plazma klerensi yaklaşık 20 ile 30 ml/dk arasındadır.

#### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Plazma topiramate konsantrasyonlarının, bireylerarası değişkenliği azdır; bu nedenle önceden

tahmin edilebilir bir farmakokinetik sergiler. Sağlıklı kişilerde topiramatin farmakokinetiği doğrusaldır; plazma klerensi sabittir ve oral 100 ile 400 mg'lık tek doz uygulamalarında, eğri altındaki alan dozla orantılı şekilde artmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda plazma konsantrasyonlarının kararlı duruma ulaşması 4 ile 8 gün alabilmektedir. Sağlıklı kişilerde uzun süreli, günde iki kez 100 mg oral uygulama sonrasında ortalama  $C_{maks}$  6.76 mikrogram/ml olarak saptanmıştır. 50 mg ve 100 mg'lık dozların uzun süreyle günde iki kez verilmesinin ardından, ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 21 saat civarında bulunmuştur.

#### Diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanım

Günde iki kez 100 ile 400 mg dozlarında topiramatin, uzun süre fenitoin ya da karbamazepin ile birlikte uygulandığında, plazma topiramatin konsantrasyonlarında dozla orantılı artışlar gözlenmiştir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramatin plazma klerensi ortalama % 26 oranında azalır. Bu nedenle, topiramatin karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları orta ya da şiddetli ölçüde bozulmuş hastalarda ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/dak), topiramatin plazma ve renal klerensleri azalmaktadır. Sonuç olarak, belirli bir doz için, böbrek bozukluğu olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla kararlı durum plazma konsantrasyonunun daha yüksek olması beklenir. Ayrıca, böbrek yetmezliği olan hastalarda her doz düzeyi için kararlı duruma ulaşma zamanı uzamaktadır.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara olağan başlangıç ya da idame dozunun yarısı önerilmektedir.

Topiramatin, plazmadan hemodiyaliz yoluyla etkin biçimde uzaklaştırılabilir. Uzamış bir hemodiyaliz seansı, topiramatin konsantrasyonunun anti-epileptik etkisini sürdürebilecek düzeylerin altına düşmesine yol açabilir. Hemodiyaliz sırasında topiramatin plazma konsantrasyonunda hızlı düşmelerden kaçınmak için, ek bir topiramatin dozuna ihtiyaç duyulabilir. Doz ayarlaması yapılırken şu faktörler göz önüne alınmalıdır; 1) diyaliz seansının süresi, 2) kullanılan diyaliz sisteminin klerens hızı, ve 3) topiramatin diyaliz gören hastadaki efektif renal klerensi.

### Yaşlılarda:

Eğer altta yatan bir böbrek hastalığı yok ise plazma topiramate klerensi yaşlı kişilerde değişiklik göstermez.

### 12 yaşına kadar pediatrik farmakokinetik:

Topiramate çocuklarda, uygulanmakta olan antiepileptik tedaviye topiramate eklenen yetişkinlerdekine benzer bir farmakokinetik profil sergiler. Klerensi doza bağımlı değildir ve dengeli-durum plazma konsantrasyonu dozla doğru orantılı bir şekilde artar. Bununla birlikte, çocuklardaki klerensi daha hızlıdır ve eliminasyon yarılanma ömrü daha kısadır. Dolayısıyla aynı mg/kg dozunda uygulanan topiramatin plazma konsantrasyonu, çocuklarda, erişkinlere kıyasla daha düşük olabilir. Hepatik enzimleri indükleyen antiepileptik ilaçlar, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da kararlı durum plazma konsantrasyonlarını azaltırlar.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik dışı fertilité çalışmalarında, erkek veya dişi sıçanlarda günde 8 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda maternal ve paternal (baba tarafında olan) toksisite görülmesine rağmen, 100 mg/kg/gün dozlarına kadar fertilitéde bir etki görülmemiştir.

Preklinik çalışmalarda topiramatin çalışılan türlerde (fare, sıçan ve tavşan) teratojen etkisi olduğu gösterilmiştir. Farelerde maternal toksisiteye bağılı olarak günlük 500 mg/kg dozlarla fetus ağırlığı ve iskelet kemikleşmesinde azalma görülmüştür. Farelerde tüm dozlarda (20, 100 ve 500 mg/kg/gün) fetal malformasyon sayısı artmıştır.

Sıçanlarda 20 mg/kg'lık günlük dozlarda dozla ilişkili maternal ve embriyofetal toksisite (fetus ağırlığında ve/veya iskelet kemikleşmesinde azalma) görülürken, teratojen etkiler (ekstremité ve parmak defektleri) 400 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda görülmüştür. Tavşanlarda 10 mg/kg'lık günlük dozlarda, dozla ilişkili maternal toksisite, 35 mg/kg günlük dozlarla embriyofetal toksisite (letalitede artış) bildirilmiş ve 120 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda teratojen etkiler (göğüs kafesi ve vertebra defektleri) görülmüştür.

Sıçan ve tavşanlarda görülen teratojen etkiler, insanlarda malformasyona neden olmadığı bilinen karbonik anhidraz inhibitörleriyle görülenlere benzerdi. Gebelik ve emzirme döneminde 20 ya da 100 mg/kg'lık günlük dozlar uygulanan dişi sıçanlardan doğan sıçanların, doğum sırasında ve emzirilirken daha düşük vücut ağırlığı olmasıyla görüldüğü üzere büyüme de etkilenmiştir. Sıçanlarda topiramate plasentadan geçer.

Genç sıçanlarda, bebeklik, çocukluk ve adölesan dönemlerini kapsayan gelişme sürecinde günde

300 mg/kg'a kadar olan dozlarda topiramate uygulanması, erişkin hayvanlarda görülenlere benzer toksisiteye yol açmıştır (azalmış kilo alımıyla birlikte azalmış gıda tüketimi, sentrolobüler hepatoselüler hipertrofi). Uzun kemiklerin (tibia) büyümesi veya kemik (femur) mineral yoğunluğu üzerinde, süt emme dönemindeki gelişim ve üreme sistemi gelişimi üzerinde, nörolojik gelişim üzerinde (hafıza ve öğrenmeyle ilgili değerlendirmeler dahil), çiftleşme ve fertilitede ya da hysterotomi parametrelerinde ilaca atfedilebilecek herhangi bir etki bildirilmemiştir.

Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* mutajenite değerlendirmesinde, topiramate genotoksik bir potansiyel göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Prejelatinize mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry® Yellow\*

\*Opadry® kaplama maddesi; hipromeloz, titanyum dioksit (E171), macrogol/peg, sarı demir oksit (E172) ve talk içerir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her karton kutu kullanma talimatı ile birlikte Alu-Alu blister içerisinde 60 adet film kaplı tablet içerir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**

2021/564

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**