KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XAMATE 200 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Topiramat	200 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	3.2 mg
Mannitol	220 mg
Sodyum nişasta glikolat Tip A	80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Koyu somon renkli, oblong, bikonveks, film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

XAMATE, yeni epilepsi teşhisi konmuş hastalarda monoterapi olarak ya da epilepsi hastalarında monoterapiye geçişte endikedir.

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

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

Migren:

XAMATE, erişkinlerde migren profilaksisinde endikedir. XAMATE'ın akut migren tedavisinde etkililiği değerlendirilmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

XAMATE'ın, film kaplı tablet formülasyonu mevcuttur. Film kaplı tabletlerin kırılmaması gerekmektedir.

XAMATE tedavisini optimize etmek için plazma topiramat konsantrasyonlarının izlenmesi gerekli değildir. Fenitoin tedavisine XAMATE eklendiğinde optimal klinik sonuç elde edebilmek için, fenitoinin dozunun ayarlanmasına nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. XAMATE tedavisine fenitoin ve

karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması durumunda ise, XAMATE dozunun ayarlanması gerekebilir.
XAMATE yemeklerden bağımsız olarak yeterli miktar su ile birlikte yutularak alınabilir.

Uygulama şekli:
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.
2 – 16 yaş arası çocuklar:
XAMATE (topiramat)'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:
Genel:
Topiramat 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 topiramat düzeylerinin artması beklenir. Klinik endikasyon bulunması durumunda XAMATE 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 topiramat monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu 100 mg/gün'dür ve önerilen günlük maksimum doz 500 mg'dır. (Refrakter epilepsisi olan bazı hastalar 1,000 mg/gün dozundaki topiramat monoterapisini tolere etmişlerdir). Doz ayarlamasına ilişkin bu öneriler, yaşlılar dahil, altta yatan bir böbrek hastalığı olmayan tüm erişkinler için geçerlidir.

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 çocuk titrasyon rejimini tolere edemiyorsa doz daha düşük miktarlarda arttırılabilir ya da artışlar arasındaki süreler daha da uzatılabilir. Doz düzenlemesi ve titrasyon hızı klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Altı yaş ve üzerindeki çocuklarda topiramat 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:

Yetişkinler:

Migren profilaksisinde önerilen günlük total topiramat 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 verdiğine dair kanıt yoktur. Doz ve titrasyon hızı klinik cevaba göre düzenlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klerensi $\leq$ 60 ml/dk) topiramatın 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.

Karaciğer yetmezliği:

Orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda topiramatın klerensi azaldığından ilaç verilirken dikkatli olunmalıdır.

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 uygun doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda migren profilaksisinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Epilepsi veya nöbet öyküsü olan veya olmayan hastalarda antiepileptik ilaçlar -XAMATE da dahil- ile yapılan tedavi nöbet potansiyelini veya nöbet sayısındaki olası bir artışı en aza indirmek amacıyla, kademeli biçimde doz azaltılarak sonlandırılmalıdır. Klinik çalışmalarda, XAMATE günlük tedavi dozları haftalık aralıklarla, epilepsi tedavisi alan erişkinlerde 50-100 mg/gün, 100 mg/gün üzeri dozda migren profilaksisi alan erişkinlerde 25-50 mg dozlarda azaltılmıştır. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda, XAMATE 2-8 haftanın üzerinde bir sürede kademeli olarak kesilmelidir. XAMATE tedavisinin hızlı kesilmesini gerektiren medikal durumlarda monitörizasyon önerilir. Bazı hastalarda, topiramat tedavisi, komplikasyon gelişmeksizin daha hızlı sonlandırılabilmiştir.

Değişime uğramamış topiramatın ve metabolitlerinin vücuttan başlıca atılma yolu böbreklerdir. Böbrek yoluyla atılım, böbrek fonksiyonlarına bağımlı olup yaşa bağlılık göstermez. Orta derece (kreatinin klerensi 30-69 ml/dak) ya da şiddetli (kreatinin klerensi <30 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye olağan günlük dozun yarısıyla başlanmalı ve normalden daha kısa aralıklarla ve daha düşük dozlarla titrasyon yapılmalıdır, bu hastalarda kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılması, böbrek fonksiyonları normal olan hastalardaki 4 ile 8 güne kıyasla, 10 ile 15 güne kadar uzayabilir. Böbrek bozukluğu olduğu bilinen hastalarda her dozda kararlı durum düzeylerine ulaşmanın daha uzun bir zaman alabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz titrasyonu, bütün hastalarda olduğu gibi, alınan klinik sonuçlara (örn. nöbet kontrolü, istenmeyen etkilerden korunma) göre ayarlanmalıdır.

Duygu durum bozuklukları/Depresyon:

Topiramat tedavisi sırasında, duygu durum bozuklukları ve depresyon insidansında artma gözlenmiştir.

İntihar girişimi:

XAMATE da dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlar, bu ilaçları herhangi bir endikasyon için kullanan hastalarda intihar düşüncesi ya da intihara eğilimli davranış riskini artırırlar. Antiepileptik ilaçlarla yapılan plasebo kontrollü, randomize çalışmaların bir meta-analizi, intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranış riskinde artış olduğunu göstermiştir (antiepileptik ilaçlarda %0,43; plaseboyla %0,24). Bu riskin mekanizması bilinmemektedir.

Çift kör klinik çalışmalarda; intiharla ilişkili olaylar (intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve intihar), topiramat ile tedavi edilen hastalarda %0,5 sıklıkla görülürken (tedavi edilen 8.652 hasta içinde 46), plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,2 oranında görülmüştür (tedavi edilen 4.045 hasta içinde 8).

Bu nedenle, hastaların intihar düşüncesi ve intihara eğilimli davranış işaretleri bakımından takip edilmesi uygun tedavinin değerlendirilmesi gereklidir. Hastalara (ve uygun durumlarda hastaların bakıcılarına), bu tip intihar düşüncesi ya da intihara eğilimli davranış işaretlerinin ortaya çıkması halinde derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Nefrolitiyazis:

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

Nefrolitiyazis için risk faktörleri arasında önceden böbrek taşı oluşumu, ailede nefrolitiyazis ve hiperkalsiüri öyküsü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerine dayanarak, topiramat tedavisi sırasında böbrek taşı oluşacağı önceden güvenilir şekilde tahmin edilemez. Ayrıca nefrolitiyazise yol açabilen başka ilaçlar alan ve/veya ketojenik diyet uygulanan hastalarda risk artabilir.

Topiramat kullanımı sırasında yeterli hidrasyon çok önemlidir. Hidrasyon nefrolitiyazis riskini azaltabilir. Egzersizden önce veya egzersiz sırasında veya sıcak havalara maruz kalma durumunda yeterli hidrasyon sıcağa bağlı yan etkilerin oluşma riskini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Topiramat kullanımı ile oligohidroz (terleme azalması) bildirilmiştir. Yüksek çevre sıcaklığına maruz kalan küçük çocuklarda terlemede azalma ve hipertermi (vücut sıcaklığında artış) görülebilir.

Karaciğer fonksiyonlarında azalma:

Topiramatın klerensi azalabileceği için, karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramat dikkatle uygulanmalıdır.

Akut miyopi ve sekonder kapalı açılı glokom:

XAMATE kullanan hastalarda sekonder kapalı açılı glokom ile birlikte akut miyopi sendromu bildirilmiştir. Semptomlar arasında; görme keskinliğinde ani düşme ve/veya göz ağrısı bulunmaktadır. Göz hastalıkları bulguları arasında; miyopi, ön kamarada sığlaşma, gözde kanlanma (kırmızılık) ve göz içi basıncında yükselme sayılabilir. Gözbebeği genişlemesi de görülebilir. Bu sendrom; sekonder kapalı açılı glokomlu, lens ve irisin öne kaymasıyla sonuçlanan suprasilier sıvı toplanması ile ilişkilendirilebilir. Semptomlar genellikle XAMATE 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 çocuklarda da bildirilmiştir. Bu durumda; tedavi eden doktorun kararına göre en hızlı şekilde XAMATE tedavisine son verilmeli ve göz içi basıncını düşürmek için gerekli önlemler alınmalıdır.

Herhangi bir nedene bağlı olarak yükselen göz içi basıncı; tedavi edilmediği sürece, sürekli görme kaybı da dahil ciddi arızalara yol açabilir.

Göz bozukluğu hikayesi olan hastalarda topiramat ile tedavi edilip edilmeyeceği konusunda bir karar verilmelidir.

Metabolik asidoz:

Hiperkloremik, non-anyonik açıklık, metabolik asidoz (solunumsal alkaloz olmamasına rağmen serum bikarbonat düzeylerinin normal referans aralığının altında olması) topiramat tedavisi ile birlikte görülebilir. Serum bikarbonat düzeyindeki bu azalma, topiramat'ın renal karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanmaktadır. Tedavinin herhangi bir zamanında oluşabileceği gibi, bikarbonat düzeyindeki azalma genellikle tedavinin erken döneminde meydana gelir. Azalma genellikle hafif ile orta derecededir (ortalama 4 mEq/L azalma, erişkinlerde 100 mg/gün dozlarda veya üzerinde; pediyatrik hastalarda yaklaşık 6 mg/kg/gün dozlarda). Nadiren 10 mEq/L'nin altındaki değerlere de rastlanabilir. Asidoza yatkınlık sağlayan durumlar ve/veya tedaviler (böbrek hastalığı, ağır solunum hastalıkları, status epileptikus, diyare, cerrahi girişimler, ketojenik diyet veya bazı ilaçlar) topiramat'ın bikarbonatı azaltıcı etkisini arttırabilirler.

Kronik metabolik asidoz pediyatrik hastalarda osteomalaziye neden olabilir ve büyüme hızını azaltabilir. Pediyatrik veya erişkin popülasyonda topiramatın büyüme ve kemikle ilgili sekel yapıcı etkisi sistematik olarak araştırılmamıştır.

Topiramat tedavisi sırasında serum bikarbonat düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer metabolik asidoz gelişirse ve devam ederse topiramat dozu azaltılmalı ya da titrasyon ile tedavi kesilmelidir.

Metabolik asidoz için risk oluşturan durumdaki hastalar ve hastalıkların tedavilerinde topiramat kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Kognitif fonksiyon yetersizliği:

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

Topiramat tedavisi gören yetişkinlerde kognitif fonksiyon yetersizliği literatürlerinde dozda azalma veya tedavinin sonlandırılmasını gerektiren raporlar vardır. Fakat, topiramat tedavisi gören çocuklarda kognitif etkileri değerlendiren çalışmalar yetersizdir ve bu konuda daha çok veriye ihtiyaç verdir.

Besin desteği:

Bazı hastalar topiramat ile tedavi edilirken kilo kaybedebilir. Bu sebeple topiramat ile tedavi edilen hastalar kilo kaybı açısından izlenmelidir. Hasta XAMATE ile tedavi edilirken kilo kaybediyorsa, alınan besin miktarının artırılması veya takviye yapılması düşünülebilir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerdiğinden nadir görülen kalıtımsal hastalıklar arasında bulunan galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan kişiler bu ilacı kullanmamalıdırlar.

XAMATE her bir tablette 23 mg'dan (1 mmol) daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

İçeriğinde bulunan mannitol eşik değerinin altında olduğu için, hiçbir etki gözlenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

XAMATE'ın diğer antiepileptik ilaçlar üzerindeki etkileri:

XAMATE'ın diğer antiepileptik ilaçlarla (fenitoin, karbamazepin, valproik asid, fenobarbital, primidon) yapılan tedaviye eklenmesi durumunda, bu ilaçların kararlı durum plazma konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. İstisna olarak, bazı hastalarda fenitoin tedavisine XAMATE 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 topiramatın 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 topiramatın plazma kararlı durum konsantrasyonunda hiçbir değişiklik olmamıştır.

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

Diğer antiepileptik ilaçların XAMATE üzerindeki etkileri:
Birlikte fenitoin ve karbamazepin kullanılması, muhtemelen metabolizmayı indükleyerek plazma XAMATE konsantrasyonlarını azaltır. XAMATE tedavisine fenitoin ya da karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması, XAMATE dozajında ayarlama yapılmasını gerektirebilir. Bu ayarlama klinik etkiye göre titre edilerek yapılmalıdır. Valproik asid eklenmesi ya da çıkarılması, XAMATE'ın plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişiklikler oluşturmaz; bu nedenle de XAMATE'ın dozunun ayarlanmasını gerektirmez. Bu etkileşmelerin sonuçları aşağıda özetlenmektedir:

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

↔ = Plazma konsantrasyonu üzerinde etkisiz (≤%15 değişim)
** = 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), XAMATE eklenince, %12 oranında azalmıştır. Digoksin alan hastaların tedavisine XAMATE eklendiği ya da çıkarıldığı zaman, serum digoksin düzeyleri rutin ve dikkatli bir şekilde izlenmelidir.
MSS depresanları: XAMATE ile birlikte alkol ya da MSS'yi deprese eden başka ilaçların birlikte kullanılması, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. XAMATE'ın alkol ve MSS'yi deprese eden başka ilaçlarla kullanılmaması önerilmektedir.
St John's Wort (Hypericum perforatum): Topiramatın St John's Wort ile birlikte kullanımı ile 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 uygulanan XAMATE'ın 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 istatiksel 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 XAMATE, EE'nin EAA değerlerini belirgin olarak düşürmüştür (sırasıyla %18, %21 ve %30). Her iki çalışmada da

XAMATE (50 mg/günden 800 mg/güne kadar) NET'in EAA değerlerini belirgin olarak etkilememiştir. 200-800 mg/gün dozları arasında EE'nin EAA değerlerinde doza bağımlı bir düşüş olmasına rağmen 50-200 mg/gün dozlarında EE'nin değerlerinde doza bağlı değişiklik belirgin değildir. Gözlenen bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. XAMATE ile birlikte kombine oral kontraseptif ürünleri kullanan hastalarda kontraseptif ilacın etkililiğinin azalması ve ara kanamaların artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Oral kontraseptif alan hastalardan, menstrüasyon ile ilgili herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir. Ara kanamalar olmasa bile kontraseptif etkililik azalabilir.

Lityum: Sağlıklı gönüllülerde, 200 mg/gün topiramat ile birlikte kullanıldığında, sistemik dolaşımdaki lityum miktarında anlamlı ölçüde azalma görülür (EAA için % 18). Bipolar bozukluğu olan hastalarda, lityum farmakokinetiği, 200 mg/gün topiramat tedavisinden etkilenmemiştir, ancak topiramat dozları 600 mg/gün dozunun üzerinde olduğunda sistemik dolaşımdaki lityum miktarında anlamlı ölçüde artış (EAA için %26) görülmüştür. Lityum, topiramat ile birlikte kullanıldığında lityum düzeyi takibi yapılmalıdır.

Risperidon: İlaç-ilaç etkileşimi açısından tek doz ve çoklu dozlarda, sağlıklı gönüllülerde ve bipolar bozukluğu olan hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Topiramatın 100, 250 ve 400 mg/gün gibi artan dozlarıyla birlikte kullanıldığında, risperidonun sistemik dolaşımdaki miktarında azalma görülmüştür (1-6 mg/gün dozları arasında uygulanmıştır) (250 mg/gün ve 400 mg/gün için sırasıyla, kararlı durum konsantrasyonunda EAA %16 ve %33). Toplam aktif madde farmakokinetiğinde minimal farklılık (risperidon ve 9 hidroksirisperidon) görülmüştür ve 9 hidroksirisperidonda ise fark görülmemiştir. Risperidonun toplam aktif madde veya topiramatın sistemik dolaşımdaki miktarında klinik olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir, bu nedenle bu etkileşim klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

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

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında, metformin tek başına alındığı ve metformin ile topiramat birlikte alındığı durumlardaki, metformin ile topiramatın plazmadaki kararlı durum farmakokinetikleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; metformin ortalama C_{max} ve ortalama $EAA_{0\text{-}12s}$ değerleri sırasıyla %18 ve %25 artarken, metformin topiramat ile birlikte alındığında ortalama CL/F %20 düşmüştür. Topiramat, metformin t_{max} değerini etkilememiştir. Topiramatın, metformin farmakokinetiği üzerindeki etkisinin klinik anlamı bilinmemektedir. Metformin ile birlikte uygulandığında topiramatın oral plazma klerensi azalmaktadır. Klerensteki değişikliğin miktarı bilinmemektedir. Metforminin topiramat farmakokinetiği üzerindeki etkisinin klinik önemi bilinmemektedir.

XAMATE 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 topiramatın kararlı durum farmakokinetikleri değerlendirilmiştir. Pioglitazonun $EAA_{t,ss}$ değerinin %15 azaldığı ve $C_{max,ss}$ ın değişmediği gözlendi. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, aktif hidroksi metabolitinin sırasıyla $C_{max,ss}$ ve $AUC_{t,ss}$ değerlerinde %13 ve %16 azalma, aktif keto-metabolitinin $C_{max,ss}$ ve $EAA_{t,ss}$ değerlerinde %60 azalma tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. XAMATE pioglitazon tedavisine eklendiğinde ya da pioglitazon XAMATE tedavisine eklendiğinde, hastaların diyabetik hastalık yönünden yeterli kontrolü için rutin takip konusunda dikkatli olunmalıdır.

Gliburid: İlaç-ilaç etkileşimini değerlendirmek amacıyla Tip 2 diabetli hastalarda, gliburidin (5 mg/gün) tek başına ve topiramat (150 mg/gün) ile kombine kullanımı sırasında kararlı durum farmakokinetiğini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Topiramat uygulaması ile gliburid EAA_{24} düzeyinde %25 azalma olduğu görülmüştür. Sistemik dolaşımdaki aktif metabolitlerinde, 4-*trans*-hidroksi-gliburid (M1) ve 3-*cis*-hidroksigliburid (M2) düzeylerinde de sırasıyla %13 ve %15 oranında azalma görülmüştür. Topiramatın kararlı durum konsantrasyonu gliburidin birlikte kullanımından etkilenmemiştir.

Topiramatın gliburid tedavisine eklenmesi veya gliburidin topiramat tedavisine eklenmesi durumunda, rutin kontrollerle takipte diyabetik durumun yeterli kontrolü için dikkatli olunmalıdır.

Diğer etkileşim şekilleri:

Nefrolitiyazise yol açan ajanlar:

XAMATE, nefrolitiyazise predispoze edici diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığında, nefrolitiyazis riskini arttırabilir. XAMATE kullanımında, bu türlü ajanlardan kaçınılmalıdır; çünkü böbrek taşı oluşma riskini artıran fizyolojik bir ortam yaratabilirler.

Valproik asit:

Topiramat ve valproik asidi tek başına ayrı ayrı tolere eden hastalarda, bu iki ilacın beraber uygulanması, ensefalopatinin eşlik edip/etmediği hiperammonemi ile ilişkilendirilmiştir. Birçok olguda, belirti ve bulgular her iki ilacın kesilmesi ile hafiflemiştir. Bu yan etki farmakokinetik bir etkileşime bağlı değildir. Topiramat monoterapide veya diğer antiepileptiklerle kombine kullanımında, topiramata bağlı bir hiperammonemi ile ilişkilendirilmemiştir.

İlave Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları: Topiramat ve diğer ajanlar arasındaki muhtemel farmakokinetik ilaç etkileşimlerini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Etkileşim sonucu olarak C_{max} ya da EAA değerlerindeki değişiklikler aşağıda özetlenmiştir. İkinci kolon (birlikte uygulanan ilaç konsantrasyonu) birinci kolondaki ilaca, topiramat eklendiğinde konsantrasyonun nasıl etkilendiğini tanımlamaktadır. Üçüncü kolon (topiramat konsantrasyonu) ilk kolondaki ilaç ile birlikte uygulamanın topiramat konsantrasyonunu nasıl etkilediğini tanımlamaktadır.

Laboratuvar Testleri: Klinik çalışma verileri topiramatın serum bikarbonat düzeylerinde ortalama 4 mEq/L'lik bir düşüşe yol açtığını göstermektedir. (Bkz. Kullanım İçin Özel Uyarılar ve Özel Önlemler).

İlave Klinik Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları Sonuçlarının Özeti		
Birlikte uygulanan ilaç	Birlikte uygulanan ilaç konsantrasyonu [a]	Topiramat konsantrasyonu[a]
Amitriptilin	↔ Nortriptiline metabolitinin %20 Cmax ve EAA artışı	ÇY
Dihidroergotamin (Oral ve subkutan)	↔	↔
Haloperidol	↔ İndirgenmiş metabolitinin EAA değerinde %31 artma	ÇY
Propranolol	↔ 4-OH propranolol (TPM 50 mg 12 saatte bir) Cmax değerinde % 17 artış	Cmax da % 9 ve % 16 artış EAA da % 9 ve % 17 artış (40 mg ve 80 mg propranolol sırasıyla 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 azalma (TPM 50 mg 12 saat ara ile) [b]	↔

[a] =% değerleri tedavide ortalama C_{max} veya EAA da monoterapiye göre değişikliği gösterir.

↔ = Ana bileşiğin C_{max} ve EAA (≤%15 değişim) değerleri üzerinde etki yok

ÇY= Çalışma Yok

*DEA=Des Asetil Diltiazem, DEM=N-dimetil diltiazem

[b] Sadece flunarizin kullanan olgularda EAA %14 artmıştır. Uygulamadaki artış kararlı duruma ulaşma sırasında birikmeye yol açabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topiramat fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik etki göstermiştir. Sıçanlarda, topiramat plasentaya geçmektedir.

XAMATE 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

Hamile kadınlarda XAMATE kullanılarak yapılmış yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma yoktur.

TOPAMAX gebe kadınlarda kullanıldığında fetuse zarar verebilir. Çalışmalarda, hamilelik sırasında anne karnında topiramata maruz kalan bebeklerde konjenital anomalilere (örn. yarık dudak/damak gibi kraniyofasiyel kusurlar, hipospadias ve çeşitli vücut sistemlerini içeren anomaliler) risk artışı olduğu gösterilmektedir. Bu durum, topiramat monoterapisi ve topiramatın çoklu tedavi rejiminin bir parçası olarak kullanıldığı durumlar için bildirilmiştir.

Nedensel bir ilişki kurulmamakla birlikte; antiepileptik ilaç almayan bir referans gruba kıyasla, XAMATE monoterapisi veri kayıtları daha yüksek bir düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) prevalansı göstermiştir.

Ayrıca, bu kayıtlardan ve diğer çalışmalardan alınan veriler, antiepileptik ilaçların kombine tedavi dahilinde kullanılmasının, monoterapiyle karşılaştırıldığında daha yüksek bir teratojenik etki riski içerdiğini göstermektedir.

XAMATE, hamile kadınlarda yalnızca potansiyel fayda fetusa yönelik potansiyel riskin önüne geçtiği durumlarda kullanılmalıdır. Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlara tedavi ve rehberlik hizmetleri verilirken, reçeteyi yazan doktor tedavinin faydalarını ve risklerini tartmalıdır ve farklı tedavi seçeneklerini gözden geçirmelidir. Bu ilaç hamilelik sırasında kullanılırsa ya da hasta bu ilacı aldığı dönemde hamile kalırsa; hasta, fetusun karşı karşıya olduğu potansiyel tehlike hakkında bilgilendirilmelidir.

Epilepsi endikasyonu

Topiramat gebelik sırasında epilepsinin kontrol altına alınamamasının sonuçları ve ilacın fetusa olabilecek riskleri hakkında tamamen bilgilendirdikten sonra reçete edilmelidir.

Migren profilaksi endikasyonu

Topiramat hamilelerde ve uygun doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda migren profilaksisinde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5 Diğer İlaç Etkileşimleri – Oral Kontraseptifler)

Laktasyon dönemi

Kontrollü çalışmalarda topiramatın insan sütüne geçip geçmediği değerlendirilmemiştir. Hastalardaki sınırlı gözlemler topiramatın yaygın bir şekilde anne sütüne geçtiğini ileri sürmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, topiramatın sütle atıldığını göstermektedir.

Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emzirmenin durdurulup durdurulmayacağı ya da XAMATE tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine karar verirken ilacın emziren anne için faydası göz önünde bulundurulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XAMATE, 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.

Topiramatın araç ya da makina kullanımı sırasındaki etkilerini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler

XAMATE'ın güvenliliği ile ilgili veriler 20 çift kör klinik çalışmada yer alan 4111 hastadan (3182'sine XAMATE ve 929'u plasebo uygulanan) ve 34 açık etiketli çalışmada yer alan 2847 hastadan elde edilmiştir. Bu klinik çalışmalarda parsiyel başlangıçlı nöbetleri ya da jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan, Lennox Gastaut sendromuna bağlı nöbetleri olan yeni ya da son zamanlarda tanı konmuş epilepsi veya migren hastaları yer almıştır. Bu bölümde, çalışmaların tümünde bildirilen advers etkilerle ilgili veriler sunulmaktadır. Görülen advers etkilerin çoğunun hafif veya orta şiddette olduğu saptanmıştır.

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

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

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, baş dönmesi, kusma, hipertermi, pireksi ve öğrenme güçlüğü.

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, konjuktival ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, iştah kaybı

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

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, duygusal değişkenlikler
Seyrek: Mani, anorgazmi, panik bozukluklar, cinsel uyarı bozuklukları, umutsuzluk*, anormal orgazm, hipomani, orgazma bağlı hazzın azalması

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo, kulak çınlaması, kulak ağrısı
Seyrek: Sağırlık, tek taraflı sağırlık, sinirsel-duysal sağırlık, kulakta rahatsızlık hissi, işitmede bozulma

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Bradikardi, sinus bradikardisi, çarpıntılar

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, ciltte kızarma, sıcak basması

Çok seyrek: Raynaud sendromu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, burun kanaması, burun tıkanması, rinore

Seyrek: Efor dispnesi, paranasal sinüslerde hipersekresyon, disfoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, diyare

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

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, döküntü, kaşıntı

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

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

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz

Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Seyrek: Eklemlerde şişlik*, kas-iskelet sisteminde katılık, böğür ağrısı, kaslarda yorgunluk

Çok seyrek: Bacaklarda rahatsızlık hissi*

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Nefrolityazis, pollaküri, disüri

Seyrek: Böbrek taşı, üriner inkontinans, hematüri, inkontinans, acil idrara çıkma, renal kolik, böbrek ağrısı

Bilinmiyor: Üreter taşı, renal tübüler asidoz*

Üreme sistemi ve meme rahatsızlıkları

Seyrek: Erektil disfonksiyon, cinsel işlevlerde bozulma

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

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

Seyrek: Hipertermi, susuzluk, grip benzeri hastalık*, uyuşukluk, çevresine kayıtsız kalma, kendini sarhoş gibi hissetme, kendini gergin hissetme

Bilinmiyor: Yüzde ödem, kalsinoz

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo kaybı

Yaygın: Kilo artışı*

Seyrek: İdrarda kristaller, adımlama testinde anormallik, lökopeni

Çok seyrek: Kanda bikarbonat düzeylerinde düşme

Sosyal koşullar

Seyrek: Öğrenme bozukluğu

* Pazarlama sonrası spontan raporlar sonucu istenmeyen etki olarak tanımlanmıştır ve sıklığı da klinik çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda belirlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Belirti ve semptomlar

Topiramat ile doz aşımı bildirilmiştir. Belirti ve semptomlar şunlardır: konvülsiyonlar, sersemlik, konuşma bozuklukları, görme bulanıklığı, diplopi, mental aktivitede bozulma, hareketsizlik, koordinasyon bozukluğu, uyuşukluk, hipotansiyon, karın ağrısı, ajitasyon, baş dönmesi ve depresyon. Çoğu hastada klinik sonuçları ciddi değildir, ancak topiramatın da içinde bulunduğu çok sayıda ilacın birlikte olduğu doz aşımı vakalarında ölüm bildirilmiştir.

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

Bildirilen en yüksek topiramat doz aşımı 96-110 g arasında hesaplanmış, 20-24 saat içerisinde sonlanan komanın ardından 3-4 gün sonrasında tam olarak iyileşme ile sonuçlanmıştır.

Önerilen tedavi

Uygun destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Akut topiramat doz aşımı durumlarında, eğer olay yeni ise, gastrik lavaj veya kusma ile mide boşaltılmalıdır. Aktif karbonun, *in vitro* olarak topiramat ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Vücuttan topiramatı atmak için hemodiyaliz iyi bir yöntemdir, hasta iyi hidrate edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiepileptikler

ATC Kodu: N03AX11

Topiramat, sülfamat sübstitüsyonlu/ikameli monosakkarit türevi bir ajandır. Topiramatın antiepileptik etki mekanizması ve migren profilaksisindeki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöron kültürlerinde yapılan elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, topiramatın antiepileptik etkisine katkıda bulunabilecek üç özelliğini ortaya çıkarmıştır.

Nöronların sürekli depolarizasyonu yoluyla elde edilen tekrarlayan aksiyon potansiyelleri, topiramat tarafından zamana bağımlı olarak inhibe edilmektedir. Bu inhibisyon, sodyum kanallarında kullanıma bağlı olan bir blokajı düşündürmektedir. Topiramat'ın, γ-aminobütirat (GABA)'ın, $GABA_A$ 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

topiramatın kanalların açık kalma süresini arttırmaması. topiramatı $GABA_A$ reseptörlerini modüle eden barbitüratlardan ayırmaktadır.

Topiramatın antiepileptik profilinin, benzodiazepinlerinkinden belirgin biçimde farklı olması göz önüne alındığında, benzodiazepinlere duyarlı olmayan bir $GABA_A$ reseptör alttipini modüle ettiği ileri sürülebilir. Topiramat, eksitatör amino asit (glutamat) reseptörünün kainat/AMPA (α-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. Topiramatın bu etkileri, 1 mikromolar ile 200 mikromolar arasında, konsantrasyona bağımlı olup minimal aktivitesi 1 mikromolar ile 10 mikromolar aralığında izlenmiştir.

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

Hayvan çalışmalarında, topiramat sıçanlarda ve farelerde maksimal elektroşok nöbet (MES) testlerinde antikonvülsan aktivite göstermektedir. Spontan epileptik sıçanlarda (SER) tonik ve absans-benzeri nöbetleri ve amigdalde ateşleme (kindling) veya global iskemiyle sıçanlardaki tonik ve klonik nöbetleri içeren epilepsi kemirgen modellerinde etkilidir. Topiramat, $GABA_A$ reseptör antagonisti olan pentilentetrazol ile oluşturulan klonik nöbetlerin engellenmesinde sadece zayıf bir şekilde etkilidir.

Topiramatın 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, topiramatın plazma konsantrasyonları ile klinik etkililiği arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. İnsanlarda toleransa ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Film kaplı tablet formülasyonu biyoeşdeğerdir.

Topiramatın plazma yarılanma ömrü uzundur; farmakokinetiği doğrusaldır; başlıca böbrekler yoluyla atılır; proteinlere yüksek oranda bağlanmaz; aktif metabolitleri klinik açıdan önem taşımazlar.

Topiramat, ilaç metabolize edici enzimlerin güçlü bir uyarıcısı değildir; emilimi besinlerden etkilenmemekte ve plazma topiramat konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesi gerekmemektedir. Klinik çalışmalarda plazma konsantrasyonları ile etkililik ya da advers olaylar arasında bir bağlantı bulunmamıştır.

Emilim:

Topiramat hızlı ve iyi derecede emilir. Sağlıklı gönüllülere, oral yoldan 100 mg dozunda uygulandıktan sonra, ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}=1.5 μg/ml), 2 ile 3 saat arasında (T_{max}) ulaşılmaktadır.

İdrardan elde edilen radyoaktivite değerlerine göre, 100 mg'lık oral ^{14}C-topiramat dozunun ortalama emilim düzeyi, en az % 81 bulunmuştur. Besinlerin topiramatın biyoyararlanımı üzerinde hiçbir

belirgin etkisi bulunmamıştır.

Dağılım:

Topiramat, proteinlere genellikle % 13-17 oranında bağlanır. Eritrositlerin içinde ya da yüzeyinde, plazma konsantrasyonu 4 mikrogram/ml'yi aşınca doygunluğa 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. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) dağılımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Topiramat sağlıklı gönüllülerde önemli derecede metabolize edilmemektedir (~%20). Antiepileptik ilaç tedavisi ile birlikte ilaç metabolize edici enzimleri indükledikleri bilinen ajanlar eş zamanlı olarak kullanıldığında, topiramat % 50'ye varan oranda metabolize edilmektedir. İnsan plazması, idrarı ve feçesinde hidroksilasyon, hidroliz ve glukuronidasyon sonucu oluşmuş altı adet metabolit izole edilmiş, özellikleri saptanmış ve tanımlanmıştır. Metabolitlerin herbiri, ^{14}C-topiramat uygulaması sonrasında atılan total radyoaktivitenin % 3'ünden azını temsil etmektedir. Topiramatın yapısını büyük ölçüde koruyan iki metabolitinin antikonvülsan aktivitelerinin düşük olduğu ya da hiç bulunmadığı saptanmıştır.

Eliminasyon:

İnsanlarda, topiramatın ve metabolitlerinin değişmemiş şekilde atılımı, başlıca böbrekler aracılığıyla gerçekleşir (dozun en az % 81'i). Tek dozluk uygulamada, ^{14}C-topiramatın yaklaşık %66'sı dört gün içinde idrar ile değişmeden atılmıştır. 50 mg ve 100 mg topiramatın günde iki kez uygulaması sonrasında ortalama renal klerens sırasıyla 18 ml/dk ve 17 ml/dk civarında bulunmuştur. Topiramatın böbrek tübüllerinde reabsorbe edildiği yönünde veriler bulunmaktadır. İnsanlarda oral uygulama sonrasındaki plazma klerensi yaklaşık 20 ile 30 ml/dk arasındadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Plazma topiramat konsantrasyonlarının, bireylerarası değişkenliği azdır; bu nedenle önceden tahmin edilebilir bir farmakokinetik sergiler. Sağlıklı kişilerde topiramatın farmakokinetiği doğrusaldır; plazma klerensi sabittir ve oral 100 ile 400 mg'lık tek doz uygulamalarında, eğrinin 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_{max} 6.76 µg/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.

Günde iki kez 100 ile 400 mg dozlarında alınan topiramatın, uzun süre fenitoin ya da karbamazepin ile birlikte verilmesi durumunda, plazma topiramat konsantrasyonlarında dozla orantılı artışlar gözlenmiştir.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramatın plazma klerensi ortalama % 26 oranında azalır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ($CL_{CR} \leq 60$ ml/dak), topiramatın plazma ve renal klerensleri ve son evre böbrek hastalığı olan kişilerde plazma klerensi 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. Topiramat, plazmadan hemodiyaliz yoluyla etkin biçimde uzaklaştırılabilir.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara olağan günlük dozun yarısı önerilmektedir.

Yaş:

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

12 yaşına kadar pediyatrik farmakokinetik:

Çocuklarda, uygulanmakta olan antiepileptik tedaviye topiramat eklendiğinde 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 topiramatın 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

Erkek veya dişi sıçanlarda günde 8 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda maternal ve paternal (baba tarafından olan) toksisite görülmesine rağmen, 100 mg/kg dozlarına kadar fertilitede bir etki görülmemiştir.

Preklinik çalışmalarda topiramatın çalışılan türlerde (fare, sıçan ve tavşan) teratojen etkisi olduğu gösterilmiştir. Farelerde maternal toksisiteye bağlı olarak günlük 500 mg/kg dozlarla fetüs 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 (ekstremite ve parmak defektleri) 400 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda görülmüştür. Tavşanlarda 35 mg/kg günlük dozlarla görülen embriyofetal toksisiteyle birlikte (letalitede artış) 10 mg/kg'lık günlük dozlarda, dozla ilişkili maternal toksisite bildirilmiş ve 120 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda teratojen etkiler (göğüs kafesi ve vertebra defektleri) görülmüştür.

Sıçan ve tavşanlarda 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 topiramat plasentadan geçer.
Genç sıçanlarda, bebeklik, çocukluk ve adölesan dönemdeki gelişme sürecinde günde 300 mg/kg'a kadar olan dozlarda topiramat uygulanması, erişkin hayvanlarda görülenlere benzer toksisiteye yol açmıştır (azalmış kilo alımıyla birlikte azalmış gıda tüketimi, sentrolobüler hepatoselüler hipertrofi ve mesanede hafif üroepitelyal hiperplazi). Uzun kemiklerin (tibia) büyümesi veya kemik (femur) mineral yoğunluğu üzerinde, üreme sistemi gelişimi üzerinde, nörolojik gelişim üzerinde (hafıza ve öğrenmeyle ilgili değerlendirmeler dahil), çiftleşme ve fertilitede ya da histerotomi parametrelerinde ilaca atfedilebilecek herhangi bir etki bildirilmemiştir.
Bir dizi *in vitro* ve *in vivo* mutajenite değerlendirmesinde, topiramat genotoksik bir potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Mannitol
Sodyum nişasta glikolat Tip A
Prejelatinize nişasta L.M.
Krospovidon
Povidon
Magnezyum stearat
Karnauba mumu
Opadry II Pink 39F24041*
* Opadry II Pink 39F24041 içeriği:
- Hipromelloz 3cP (E464)
- Hipromelloz 50cP (E464)
- Hipromelloz 15cP (E464)
- Titanyum dioksit (E171)
- Laktoz monohidrat
- Makrogol/PEG 4000
- Kırmızı demir oksit (E172)
- Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PE/PVDC-alüminyum folyo blisterde 60 tabletlik ambalajlarda, hasta kullanma talimatı ile birlikte kutuda sunulmaktadır.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4
34349-Esentepe-İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.08.2009
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-