

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LETOP 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 100 mg topiramamat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	74.85 mg
Sodyum nişasta glikolat	12.75 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, yuvarlak, her iki yüzü düz, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Epilepsi

LETOP, yeni epilepsi teşhisi konmuş hastalarda monoterapi olarak ya da epilepsi hastalarında monoterapiye geçişte endikedir. LETOP, parsiyel başlangıçlı nöbetleri ya da jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan erişkinler ve çocuklarda (2 yaş ve üzeri) adjuvan tedavi olarak ve Lennox Gastaut Sendromuna bağlı nöbetlerin tedavisinde adjuvan tedavi olarak endikedir.

- Migren

LETOP, erişkinlerde migren profilaksisinde endikedir. LETOP'un akut migren tedavisinde etkinliği çalışılmamıştır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Epilepsi

a) Monoterapi

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 artırılmalı ve doz ikiye bölünerek uygulanmalıdır. Eğer hasta bu titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, doz daha düşük miktarlarda artırılabilir ya da artışlar arasındaki süre uzatılabilir. Dozun ayarlanması ve titrasyon hızı, klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Yeni epilepsi teşhisi konmuş erişkinlerde topiramamat monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu, 100 mg/gün'dür ve önerilen maksimal günlük doz 400 mg'dır. Doz ayarlamasına ilişkin bu öneriler, yaşlılar dahil altta yatan bir böbrek hastalığı olmayan tüm erişkinler için geçerlidir.

6 – 16 yaş arası çocuklar:

6 yaş ve üzerindeki çocukların tedavisine, ilk hafta geceleri verilen 0.5 ve 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 artırılmalı ve ikiye bölünmüş olarak uygulanmalıdır. Eğer çocuk titrasyon rejimini tolere

edemiyorsa, doz daha düşük miktarda artırılabilir ya da artışlar arasındaki süreler daha da uzatılabilir. Doz düzenlemesi ve titrasyon hızı, klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Yeni tanı konmuş 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda topiramate monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu, 3 ile 6 mg/kg/gün'dür. Daha yüksek dozlar tolere edilmiştir ve seyrek olarak 16 mg/kg/gün'e kadar dozlar verilmiştir.

25 mg/gün'ün altındaki dozlar uygulanması gereken çocuklarda tablet formu kullanımı uygun değildir.

b) Adjuvan tedavi:

Erişkinler ve 16 yaş üzeri çocuklar:

Minimal etkili adjuvan tedavi dozu günde 200 mg'dır. Günlük doz, ikiye bölünmüş halde 200-400 mg'dır. Bazı hastalarda maksimum doz olan 800 mg/gün'e kadar çıkan yüksek dozlara ihtiyaç duyulmuştur. Tedaviye düşük dozla başlanıp, daha sonra etkili doza titrasyonla ulaşılması tavsiye edilir.

Titrasyona bir hafta süre ile günlük 25 mg ile başlanmalıdır. Daha sonra haftalık ya da iki haftalık aralıklarla doz 25-50 mg/gün artırılmalı ve doz ikiye bölünerek alınmalıdır. Eğer hasta bu titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, doz daha düşük miktarlarda artırılabilir ya da artışlar arasındaki süre uzatılabilir. Dozun titrasyonu klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

2 – 16 yaş arası çocuklar:

LETOP'un adjuvan tedavi olarak önerilen toplam günlük dozu ikiye bölünmüş halde 5-9 mg/kg/gün'dür. Titrasyona, ilk haftada geceleri verilen 25 mg ile başlanmalıdır. Klinik etkiye ulaşmak için doz 1 ya da 2 haftalık aralıklarla 1-3 mg/kg/gün'lük artışlarla artırılmalıdır (ikiye bölünmüş olarak uygulanır). Doz titrasyonu, alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Günlük 30 mg/kg'a kadar olan dozlar çalışılmış ve genellikle iyi tolere edildiği görülmüştür.

Migren:

Erişkinler ve 16 yaş üzeri çocuklar:

Bir hafta boyunca geceleri 25 mg ile titrasyona başlanmalıdır. Daha sonra doz 1 haftalık aralıklarla 25 mg/gün dozluk artışlarla artırılmalıdır. Hasta titrasyon uygulanmasını tolere edemiyorsa daha uzun aralıklarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

Migren profilaksisi tedavisinde tavsiye edilen günlük toplam doz ikiye bölünmüş halde 100 mg/gün'dür. Bazı hastalar için toplam 50 mg/gün doz da etkili olabilir. 100 mg/gün'den daha yüksek dozlarda ekstra bir fayda sağlanmamıştır. Doz ve titrasyon alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Çocuklar:

Topiramate migren profilaksisinde kullanımı ile ilgili 16 yaş altındaki hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Uygulama şekli:

Hem erişkin hem de çocuklarda optimal kontrol için tedaviye düşük dozlarda başlanması daha sonra dozun yavaş yavaş artırılarak etkili doza kadar titre edilmesi önerilmektedir.

Film tabletlerin kırılmaması gerekmektedir. Topiramate yemeklerden bağımsız olarak, yeterli miktar su ile alınabilir.

Topiramate tedavisini optimize etmek için plazma topiramate konsantrasyonlarının izlenmesi gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Orta (kreatinin klerensi 30-69 ml/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi < 30 ml/dak) böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisine olağan günlük dozun yarısıyla başlanmalı ve normalden daha kısa aralıklarla ve daha düşük dozlarla titrasyon yapılmalıdır. Diğer tüm hastalarda olduğu gibi doz titrasyonu alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır ve böbrek yetmezliği olanlarda her bir doz değişikliğinden sonra kararlı duruma ulaşma süresi uzayabilir. Orta ya da şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşılması böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki 4 – 8 güne kıyasla 10 – 15 güne uzayabilir.

Hemodiyaliz hastaları: Topiramate plazmadan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabileceğinden, hemodiyaliz günlerinde yaklaşık bir buçuk günlük doza eşit bir ek topiramate dozu uygulanmalıdır. Ek doz hemodiyaliz prosedürünün başında ve sonunda bölünmüş olarak verilmelidir. Ek doz diyaliz şekli ve kullanılan ekipmana göre farklılık gösterebilir. Diğer tüm hastalarda olduğu gibi doz titrasyonu alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda topiramatin klerensi azalabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

“Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” bölümüne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

“Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” bölümünde doz ayarlamasına ilişkin verilen öneriler, yaşlılar dahil altta yatan bir böbrek hastalığı olmayan tüm erişkinler için geçerlidir.

4.3.Kontrendikasyonlar

Topiramate veya ilacın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği

Topiramate ve metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Orta ve şiddetli derecede böbrek yetmezliği olanların dikkatle takip edilmesi gerekir. Azalan eliminasyon nedeniyle akümülyasyon oluşabilir ve bu kararlı duruma ulaşma süresini uzatabilir. Doz titrasyonu normalden daha kısa adımlarla yapılmalıdır. (bkz. bölüm 4.2).

Hidrasyon

Topiramate kullanımı sırasında yeterli hidrasyon çok önemlidir. Hidrasyon nefrolitiazis riskini azaltabilir. Topiramate tedavisi özellikle pediyatrik hastalarda terlemeyi azaltabilir. Egzersizden önce ya da egzersiz sırasında veya sıcak havalara maruz kalma durumunda yeterli hidrasyon sıcağa bağlı yan etkilerin oluşma riskini azaltabilir.

Nefrolitiazis

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. Nefrolitiazis için risk faktörleri arasında önceden böbrek taşı oluşumu, ailede nefrolitiazis ve hiperkalsiüri öyküsü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerine dayanarak topiramate tedavisi sırasında böbrek taşı oluşacağı önceden güvenilir şekilde tahmin edilemez. Ayrıca nefrolitiazise yol açabilen başka ilaçlar (asetazolamid, triamteren, C vitamini > 2 g/gün) alan hastalarda risk artabilir. Böbrek taşı oluşum riskini artırabilen fizyolojik bir ortam yaratabileceğinden dolayı, topiramate kullanırken, bu gibi ajanlar ve ketojenik diyetlerden kaçınılmalıdır.

Karaciğer fonsiyonlarında azalma

Karaciğer yetmezliğı olan hastalarda topiramate'nin klerensi azalabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Akut miyopi ve sekonder kapalı-açılı glokom

Topiramate kullanan hastalarda sekonder kapalı-açılı glokom ile birlikte akut miyopi sendromu bildirilmiştir. Bu durumda tedavi eden doktorun kararına göre olabildiğince çabuk topiramate tedavisi kesilmeli ve göz içi basıncını düşürmek için gerekli önlemler alınmalıdır.

Metabolik asidoz

Topiramate tedavisiyle beraber hiperkloremik metabolik asidoz (respiratuar alkaloz olmamasına rağmen serum bikarbonat düzeylerinin normal referans aralığının altında olması) görülebilir. Serum bikarbonat düzeyindeki bu azalma, topiramate'nin renal karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanmaktadır. Bikarbonat düzeyindeki azalma genellikle tedavinin erken döneminde meydana gelmekle birlikte tedavinin herhangi bir zamanında da oluşabilir. Bikarbonat değerlerindeki azalma genellikle hafif ve orta derecededir (yetişkinlerde 100 mg/gün dozlarda veya üzerinde ve pediatrik hastalarda yaklaşık 6 mg/kg/gün dozlarda ortalama 4mEq/L azalma). Nadiren 10mEq/L'nin altındaki değerlere de rastlanabilir. Asidoza yatkınlık sağlayan durumlar veya tedaviler (böbrek hastalığı, ağır solunum hastalıkları, status epileptikus, diyare, cerrahi operasyon, ketojenik diyet veya diğer bazı ilaçlar) topiramate'nin bikarbonatı azaltıcı etkisini artırabilirler.

Kronik metabolik asidoz böbrek taşı oluşumu riskini artırabilir. Kronik metabolik asidoz çocuklarda osteomalaziye neden olabilir ve büyüme oranını azaltabilir. Pediatrik ve erişkin popülasyonda topiramate'nin büyüme ve kemikle ilgili sekel yapıcı etkisi sistematik olarak araştırılmamıştır.

Topiramate tedavisi sırasında serum bikarbonat düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesi önerilmektedir. Eğer metabolik asidoz gelişir ve devam ederse topiramate dozu azaltılmalı veya titrasyon ile tedavi kesilmelidir.

Duygu durum bozuklukları/Depresyon

Topiramate tedavisi sırasında, duyu durum bozuklukları ve depresyon insidansında artış gözlenmiştir. Hastalar depresyon belirtileri bakımından gözlenmelidir ve gerekli olduğunda uygun tedaviye yönlendirilmelidir.

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Erişkinlerde migren profilaksisi

Migren profilaksisi için uzun süreli topiramate uygulanan hastalar, düzenli olarak tartılmalı ve süre gelen kilo kaybı için gözlenmelidir. Eğer klinik açıdan anlamlı bir ağırlık kaybı görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kilo kaybı

Hasta topiramate ile tedavi edilirken kilo kaybediyorsa, alınan besinlerde takviye yapılması düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablet içerisinde 1mmol (23mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Antiepileptik ilaçların kesilmesi

Nöbet veya epilepsi hikayesi olan veya olmayan hastalarda antiepileptik ilaçlar kriz sıklığındaki potansiyel artışı en aza indirmek için kademeli olarak kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Topiramatin diğer antiepileptik ilaçlar üzerine etkileri:

Karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, primidon veya lamotrijine topiramatin eklenmesi halinde kararlı durum plazma konsantrasyonları etkilenmez ya da çok az etkilenir. Bazı hastalarda topiramate ve fenitoin ile tedavi, fenitoinin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bu nedenle fenitoin toksisitesi semptomları bulunan hastalarda fenitoinin plazma konsantrasyonları takip edilmelidir.

- Diğer antiepileptik ilaçların topiramate üzerine etkileri:

Fenitoin veya karbamazepin ile eş zamanlı tedavide topiramatin plazma konsantrasyonu azalır. Topiramate tedavisine fenitoin veya karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması, sonraki dozajda bir ayarlamayı gerekli kılabilir. Bu ayarlama klinik etkiye göre doz titrasyonu ile yapılmalıdır.

Topiramate tedavisine valproik asit veya lamotrijin eklenmesi ya da çıkarılması topiramatin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişiklikler oluşturmaz.

Valproik asit veya diğer antiepileptik ilaçlar ile topiramatin birlikte uygulanması halinde seyrek olarak hiperammonemiyle beraber olarak veya olmaksızın ensefalopati bildirilmiştir.

- Diğer ilaç etkileşimleri:

Digoksin:

Tek doz digoksin uygulaması ile elde edilen EAA (eğri altında kalan alan) değeri topiramate ile birlikte uygulandığında %12 azalmıştır. Digoksin ve topiramate ile eş zamanlı tedavi uygulandığında, serum digoksin seviyeleri dikkatle izlenmelidir. Serum digoksin seviyesi topiramate tedavisi kesildikten sonra da dikkatle takip edilmelidir.

Kontraseptifler:

Sağlıklı gönüllülerde farmakokinetik bir etkileşim çalışmasında 50 mg/gün – 200 mg/gün dozlarda topiramate monoterapisi oral kontraseptiflerin (1 mg noretinestron + 35 µg etinilestradiol içeren) EAA'sını etkilememiştir. Ancak, başka bir çalışmada valproik asit alan hastalarda adjuvan tedavi uygulandığında, noretinestron maruziyeti etkilenmezken, 200, 400 ve 800 mg topiramate dozlarında etinilestradiol maruziyet önemli ölçüde azalmıştır (sırasıyla %18, %21 ve %30). Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Topiramate ile birlikte estrojen içeren oral kontraseptif kullanan hastalarda kontraseptif etkinliğinin azalması ve ara kanamaların artması

ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Oral kontraseptif alan hastalardan menstrüasyon ile ilgili herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir.

Hidroklorotiazid (HCTZ):

HCTZ topiramata maruziyetini yaklaşık %30 oranında artırır. Bu değişikliğin klinik ilişkisi bilinmemektedir, fakat 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 düzeylerinde düşüşün HCTZ ve topiramata birlikte kullanımına göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Metformin:

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

Glibenklamid:

Tip II diyabetli hastalarda farmakokinetik etkileşim çalışması, glibenklamide (5 mg/gün) topiramata (150 mg/gün) eklendikten sonra glibenklamidin EAA 'sında %25'lik azalma göstermiştir. Aynı zamanda aktif glibenklamid metabolitlerinin sistematik ekspozisyonu da azalmıştır. Topiramata kararlı durum farmakokinetikleri değişmemiştir. Glibenklamide topiramata eklendiğinde veya varolan topiramata tedavisine glibenklamid eklendiğinde, diabetes mellitusun uygun kontrolünü sağlamak amacıyla dikkatli monitörizasyon yapılmalıdır.

Alkol:

Alkol ile birlikte kullanımda merkezi sinir sistemine etkileri artabilir. Topiramata alkol veya diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile kombine kullanımı tavsiye edilmez.

Pioglitazon:

Pioglitazon ile birlikte uygulandığında topiramata kararlı durum farmakokinetikleri önemli derecede etkilenmez. Topiramata pioglitazonun EAA 'sında %15 ve pioglitazonun aktif hidroksi ve keto metabolitlerin EAA 'sında sırasıyla %16 – 60 azalmaya neden olmuştur. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Topiramata pioglitazon tedavisine eklendiğinde ya da pioglitazon topiramata tedavisine eklendiğinde hastaların diyabetik hastalık yönünden yeterli kontrolü için rutin takip konusunda dikkatli olunmalıdır.

Lityum:

Topiramata ile birlikte uygulandığında serum lityum seviyeleri kontrol edilmelidir. Topiramata dozuna bağlı olarak serum lityum seviyeleri azalabilir veya artabilir.

• İlave farmakokinetik ilaç etkileşimleri

Topiramata amitriptiline maruziyeti değiştirmez. Ancak amitriptilin aktif metaboliti nortriptiline maruziyeti %20 artırır. Klinik ilişki bilinmemektedir.

Topiramate haloperidole maruziyeti değiştirmez. Ancak haloperidolün aktif metabolitine maruziyeti %31 artırır. Klinik ilişki bilinmemektedir.

Farmakokinetik etkileşim çalışmaları topiramatin, flunarisin, diltiazem ile metabolitleri ve propranololün farmakokinetiklerini etkilediğine işaret eder. Propranolol ve diltiazem topiramatin plazma seviyesini artırır. Topiramate ile dihidroergotamin veya pizotifen arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Topiramate sumatriptanın (oral veya subkutan) farmakokinetiğini etkilemez.

- alışılmamış potansiyel etkileşimler

Topiramate CYP 2C19 enzimini inhibe eder ve bu yolla metabolize olan diazepam, imipramin, moklobemid, proguanil, omeprazol gibi diğer aktif maddeleri etkileyebilir. Ancak bu konuda herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Karbonik anhidraz inhibitörleri (sultiam, zonisamid gibi) ve topiramatin eş zamanlı alımı klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Bu ilaçların kombinasyonu karbonik anhidraz inhibisyonundan dolayı yan etkileri artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim alışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim alışması yapılmamıştır.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topiramate fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda teratojenik etki göstermiştir. Sıçanlarda topiramate plasentaya geçer.

Gebe olma ihtimali olan ya da çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken uzman tavsiyesi gerekmektedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların uygun kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Gebe kalmayı planlayan kadınlarda antiepileptik tedavinin gerekliliği değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Topiramatin gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber topiramate yalnızca gebe kadına sağlayacağı yarar fetusta meydana gelebilecek potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Elde edilen post-marketing deneyimlerde doğum öncesi diğer antikonvülsanlarla birlikte ya da tek başına topiramate maruz kalmış erkek bebeklerde hipospadias gözlendiği bildirilmiştir. Bununla beraber topiramate ile nedensel bir bağlantı kurulamamıştır.

Laktasyon dönemi

Kontrollü çalışmalarda topiramatin anne sütüne geçip geçmediği değerlendirilmemiştir. Hastalarda topiramatin anne sütüne geçtiği sınırlı olarak gözlemlenmiştir. Birçok ilacın anne sütüne geçmesi ve topiramatin emzirilen bebeklerde ciddi advers reaksiyon oluşturma potansiyelinin bilinmemesi

nedeniyle, emzirme döneminde kullanımında anneye sağlayacağı yarar ile bebekte meydana gelebilecek potansiyel riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda 100 mg/kg'lık doz kadar (mg/m² başına tavsiye edilen insan dozunun 2.5 katı) uygulamada dişi ya da erkek fertilesinde hiç bir advers etki görülmemiştir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Topiramet merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir ve baş dönmesi, uyuşukluk ve diğer bağlantılı semptomlara neden olabilir. Bu advers olaylar araç ve makine kullanan hastalarda potansiyel tehlike oluşturabilir.

4.8.İstenmeyen Etkiler

Topiramatin advers etki profili klinik çalışmalardaki 1800 gönüllüye ait verilere dayanmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Kan ve lenf sistemi bozuklukları		Anemi, epistaksis, purpura, lökopeni, trombositopeni		Nötropeni
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Kilo kaybı	Metabolik asidoz		
Psikiyatrik bozukluklar	Hatırlama güçlüğü, anoreksi, konfüzyon, psikomotor yavaşlama, depresyon, konsantrasyon bozuklukları, anksiyete	Apati, asteni, öfori, duygusal değişkenlikler, ajitasyon, kavrama problemleri, libido azalması, agresif reaksiyonlar, psikoz veya psikotik semptomlar	Halüsinasyonlar, kişilik bozuklukları, intihar düşüncesi, intihar girişimleri	
Sinir sistemi bozuklukları	Ataksi, parastezi, konuşma bozuklukları, afazi	Tremor, koordinasyon anormallikleri, yürüyüş anormallikleri, nistagmus, tat alma	Hipokinezi, uyuşukluk	

		bozuklukları		
Göz bozuklukları	Diplopi, görme bozuklukları			Akut miyopi ve sekonder kapalı – açılı glokom, göz ağrısı
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar			Dispne	
Gastrointestinal bozukluklar		Konstipasyon, abdominal ağrı	Diyare, kusma ve ağız kuruluğu	
Hepatobiliyer bozukluklar				Karaciğer enzimlerinde yükselme
Deri ve deri altı doku bozuklukları		Alopesi	Folikülit ve kaşıntı	
Böbrek ve idrar bozuklukları		İdrarını tutamama, nefrolitiaz		
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		Menstrual bozukluklar, impotans		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Baş dönmesi, halsizlik, somnolans, sinirlilik, baş ağrısı, bulantı	İskelet ağrısı, alerjik reaksiyon, insomnia		

Ek olarak topiramate ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık 100 hastada 1 vakada tromboembolik olaylar bildirilmiştir. Bu hastaların büyük bir kısmı yarım yıldan fazla tedavi edilmiştir ve birden fazla risk faktörü taşımaktadır. Tedavi ile nedensel bir ilişki saptanmamıştır. Topiramate büyük çoğunlukla diğer anti-epileptik ajanlarla birlikte uygulandığı için, advers etkiye neden olan ajanları (eğer varsa), belirlemek güçtür.

Kalitatif olarak monoterapi çalışmalarında gözlenen advers etki türleri, adjuvan tedavi çalışmalarında gözlenenlere benzerdir. Bu advers etkiler monoterapi çalışmalarında parestezi ve bitkinlik haricinde benzer veya daha az oranda rapor edilmiştir. Çift kör klinik çalışmalarda erişkinlerde %10 ve üzerinde bir sıklıkla görülen istenmeyen etkiler şunlardır: Parestezi, baş ağrısı, bitkinlik, baş dönmesi, somnolans, kilo kaybı, bulantı ve anoreksi.

Pazarda kullanımda; topiramate ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, metabolik asidoz, hepatit ve izole karaciğer yetmezliği vakaları ile ilacın kesilmesinden sonra konvülsiyon verileri elde edilmiştir. Klinik çalışma verileri topiramatin serum bikarbonat seviyesinde ortalama 4 mmol/L'lik bir azalmaya eşlik ettiğine işaret eder. Topiramate tedavisi sırasında seyrek olarak ateş ve kızarma semptomlarıyla birlikte oligohidrozis bildirilmiştir. Bu raporların büyük çoğunluğunu çocuklar oluşturmaktadır. İntiharla ilişkili olaylar yaygın olmayan sıklıkta rapor edilmiştir.

İzole olarak bullöz cilt ve mukoza reaksiyonları (eritema multiform, pemfigus, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz) bildirilmiştir. Bu raporların büyük çoğunluğu bullöz cilt ve mukoza reaksiyonuna yol açtığı bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kullanım sırasında gözlenmiştir.

Topiramate ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak akut miyopi ve sekonder kapalı-açılı glokom rapor edilmiştir. Semptomlar, topiramate tedavisi başlangıcının bir ayı içerisinde görme keskinliğinde akut azalma başlaması ve/veya oküler ağrıyı kapsar. Bu olay hem pediatrik hastalarda hem de yetişkinlerde görülmüştür.

Pazarlama sonrası kullanımdan çok seyrek olarak geçici körlük verisi elde edilmiştir. Ancak, tedavi ile nedensel bir ilişki kanıtlanmamıştır.

Migren tedavisinde çift kör klinik çalışmalarda, bu çalışmalarda daha düşük doz kullanıldığından doza bağlı yan etki insidansı genel olarak epilepsi çalışmalarından daha düşüktür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Topiramate doz aşımaları rapor edilmiştir. Doz aşımına bağlı belirti ve semptomlar sersemlik, konuşma bozukluğu, bulanık görme, çift görme, letarji, koordinasyon bozukluğu, uyuşukluk, hipotansiyon, karın ağrısı, ajitasyon, baş dönmesi, depresyon ve nöbetlerdir. Vakaların çoğunda klinik semptomlar ciddi değildir ancak topiramatin da içinde bulunduğu çok sayıda ilacın birlikte olduğu doz aşımı vakalarında ölüm bildirilmiştir.

Topiramate doz aşımı ciddi metabolik asidoz ile sonuçlanabilir.

96 - 110 g arası topiramate alan bir hasta koma halinde hastaneye kaldırılmış, 20-24 saatlik komanın ardından 3-4 gün içinde tam olarak iyileşmiştir.

Tedavi:

Uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Absorbe olmamış aktif madde lavaj ya da aktif kömürle gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılmalıdır. Vücuttan topiramate uzaklaştırmak için hemodiyaliz etkili bir yöntemdir. Hasta iyi hidrate edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX11

Topiramate, sülfamat süstitüsyonlu monosakkarit yapılu bir maddedir.

Topiramatin antiepileptik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöron kültürlerinde yapılan elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, topiramatin antiepileptik etkinliğine 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 kanallarının durumuna bağlı olan bir blokajı düşündürmektedir. Topiramatin γ -aminobütirat (GABA)'ın, GABA_A reseptörlerini aktive etme frekansını artırması ve GABA'nın, klorür iyonlarının nöronların içine girişini indükleyici etkisini kuvvetlendirmesi nedeniyle, bu inhibitör nörotransmitterin aktivitesini potansiyelize ettiğini göstermektedir. Bu etkinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından bloke edilmemesi, ayrıca topiramatin kanalların açık kalma süresini artırması topiramate GABA_A reseptörlerini modüle eden barbitüratlardan ayırmaktadır. Topiramatin antiepileptik profilinin benzodiazepinlerinkinden belirgin biçimde farklı olması göz önüne alındığında, benzodiazepinlere

duyarlı olmayan bir GABA_A reseptör alt tipini modüle ettiği ileri sürülebilir. Topiramate eksitatuvar 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 alt tipi üzerindeki aktivitesine belirgin bir etkide bulunmamıştır. Topiramatin bu etkileri 1 μ M ile 200 μ M arasında konsantrasyona bağımlı olup mineral aktivitesi 1 μ M ile 10 μ M aralığında izlenmiştir. Topiramate bunlara ek olarak, karbonik anhidrazın bazı izoenzimlerini bloke etmektedir. Bu farmakolojik etki, bilinen bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin etkisinden çok daha zayıftır ve topiramatin antiepileptik etkinliğinin temel bileşenlerinden biri olduğu düşünülmemektedir. Diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan tedaviye eklendiği kontrollü ilaç araştırmalarında, topiramatin plazma konsantrasyonları ile klinik etkinliği arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. İnsanlarda toleransa ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Topiramate hızla absorbe edilir. 400 mg'lık oral alımını takiben yaklaşık 2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım:

Topiramatin ortalama görünür dağılım hacmi 0.55-0.81 L/kg olarak ölçülmüştür. Dağılım hacmine cinsiyetin etkisi vardır. Kadınlar için dağılım hacmi erkeklerinkinin yaklaşık %50'sidir. Topiramate eritrositlere bağlanır ancak bağlanma çoğunlukla 3-10 μ g/mL' de satüre olur. Plazma proteinlerine %13-17 oranında bağlanır. Serebrospinal sıvıda dağılımı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Topiramate sağlıklı gönüllülerde orta derecede metabolize olur (yaklaşık %20). Bilinen enzim indükleyici etkisi ile antiepileptiklerin simultane uygulamasından sonra, metabolizma %50'ye çıkabilir. İnsan plazma, idrar ve feçesinden 6 metaboliti izole edilerek teşhis edilmiştir.

Eliminasyon:

Topiramatin renal klerensi yaklaşık 18 mL/dk'dır. Topiramatin tübüler reabsorbsiyonuna işaret eden bu değer beklenin oldukça altındadır. Oral uygulamadan sonra toplam plazma klerensi yaklaşık 20-30 mL/dk'dır. Topiramate ve metabolitleri başlıca böbrekler yoluyla eliminasyona uğrar.

Günde iki defa 50-100 mg tekrarlanan dozlarda topiramate uygulamasını takiben ortalama yarı ömrü 21 saattir. Orta ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar 10-15 günde kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşılırken normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için bu süre 4-8 gün'dür. Topiramatin plazma ve renal klerensi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda azalır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Topiramate 200-800 mg/gün doz aralığında yapılan çalışmalarda plazma konsantrasyonundaki doz orantısız artışlarla birlikte doğrusal farmakokinetik göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Topiramatin klerensi böbrek fonksiyonu normal olan (kreatinin klerensi > 70 mL/dk) hastalara kıyasla; orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi 30-69 mL/dk) %42 ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) %54 azalmıştır. Şiddetli

böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda klerensdeki azalma daha fazla olabilir. Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlara genel olarak olağan günlük dozun yarısı önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda topiramatin plazma klerensi %20-30 azalır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite çalışmalarında, mide, böbrek, idrar torbası ve kan (anemi) hedef organlarla topiramatin-indüklenen toksisite saptanmıştır. Önerilen tedavi uygulanan hastalarda beklenenin altında sistemik maruziyet değerlerinde deney hayvanlarında toksisite belirgindir. Bu bulguların klinik olarak ilişkisi bilinmemektedir ancak dışlanamaz.

Reproduktif toksisite çalışmaları, önerilen tedavi uygulanan hastalarda beklenenin altında sistemik maruziyet değerlerinde topiramatin fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik olduğunu göstermiştir. İnsanlarda risk bilinmemektedir ancak dışlanamaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Nişasta, prejelatinize
Sodyum nişasta glikolat, tip A
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol
Polisorbat 80

6.2.Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3.Raf ömrü

36 ay.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5.Ambalaj niteliği ve içeriği

60 film tabletlik Al/Al blisterlerde ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Gebze Plastikçiler Organize Sanayi Bölgesi
Atatürk Bulvarı 9.Cad. No:1
41400 Gebze/Kocaeli

8. RUHSAT NUMARASI
128 / 66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi:12.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-