

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİMAX 50 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 50 mg topiramat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Her film kaplı tablet

Laktoz monohidrat (inek sütü) / mısır nişastası karışımı.....42,20 mg içerir

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Uçuk sarı renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

EPİMAX, yetişkin, adolesan ve 6 yaş üzeri çocuklarda ikincil jeneralize nöbetlerin eşlik ettiği veya etmediği parsiyel nöbetlerin ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

EPİMAX, ikincil jeneralize nöbetlerle birlikte veya bu nöbetler olmadan parsiyel başlangıçlı nöbetleri ya da primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan erişkinler, adolesan ve çocuklarda (2 yaş üzeri) adjuvan tedavi olarak endikedir.

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

EPİMAX, olası alternatif tedavi seçeneklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, migren profilaksisinde erişkinlerde endikedir. EPİMAX akut migren tedavisine yönelik kullanıma uygun değildir.

#### **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.

EPİMAX tedavisini optimize etmek için plazma topiramat konsantrasyonlarının izlenmesi gerekli değildir. Fenitoin tedavisine EPİMAX eklendiğinde optimal klinik sonuç elde edebilmek için, fenitoinin dozunun ayarlanmasına nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. EPİMAX tedavisine fenitoin ve karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması durumunda ise EPİMAX dozunun ayarlanması gerekebilir.

Nöbet veya epilepsi öyküsü bulunan veya bulunmayan hastalarda, topiramat 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 topiramat alan yetişkinlerde 25-50 mg azaltılmıştır. Pediatrik klinik çalışmalarda, topiramat 2-8 hafta boyunca yavaş yavaş azaltılmıştır.

Epilepside diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı:

Erişkinlerde 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 artırılmalı ve doz ikiye bölünerek alınmalıdır. Doz titrasyonu, alınan klinik sonuçlara göre yapılmalıdır.

Bazı hastalarda günde tek doz ile etkililik 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 1.000 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 EPİMAX 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 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.

Erişkinlerde topiramate monoterapisi için önerilen hedef başlangıç dozu ikiye bölünmüş dozlarda 100 mg/gün ila 200 mg/gün'dür. Önerilen günlük maksimum doz 500 mg'dir. (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 topiramet 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:**

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

EPİMAX 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, topiramet hemodiyaliz ile plazmadan atıldığından, yaklaşık olarak yarım günlük doza eşit olan ek doz EPİMAX 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 topiramatin klerensi azaldığından ilaç verilirken dikkatli olunmalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Epilepside diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı:

2 – 16 yaş arası çocuklar:

EPİMAX (topiramate)'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 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 topiramate 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 güvenlik ve etkililik verileri sınırlı olduğundan topiramate kullanılması önerilmez.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

#### **Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:**

Topiramate tedavisi epilepsi veya migren tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bu popülasyonlarda topiramate tedavisi ihtiyacı en az yılda bir kez yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.6).

### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

Migren profilaksisi:

- Hamilelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve yüksek düzeyde etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.6).

Epilepsi:

- Uygun bir alternatif tedavi olmadığı sürece gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve yüksek düzeyde etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda. Bunun tek istisnası, kendisi için uygun bir alternatif bulunmayan ancak hamilelik planlayan ve hamilelik sırasında topiramate almanın riskleri konusunda tam olarak bilgilendirilmiş olan kadınlardır (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.6).

### 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 topiramate 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.

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

#### Hamilelik önleme programı

Topiramate hamile bir kadına uygulandığında önemli konjenital malformasyonlar ve fetal gelişimi azaltmaya sebep olur.

Bazı veriler rahimde topiramat tedavisine maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riskinin arttığını öne sürerken, diğer veriler bu tür bir risk artışı önermemektedir (bkz. Bölüm 4.6).

#### Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadında topiramat tedavisine başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır.

Hasta, gebelik sırasında topiramat kullanımına ilişkin riskler konusunda tam olarak bilgilendirilmeli ve anlamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6). Bu, kadının hamilelik planlıyorsa, doğum kontrolünü bırakmadan önce alternatif tedavilere geçişi tartışmak için bir uzmana danışma ihtiyacını ve hamile kalırsa veya hamile olabileceğini düşünüyorsa derhal bir uzmanla iletişime geçme ihtiyacını da içerir.

#### Kız çocukları

Reçete eden doktorlar, topiramat kullanan kız çocukların ebeveynlerinin/bakıcılarının, çocuk menarştan sonra bir uzmana başvurmanın gerekliliğini anladığından emin olmalıdır. Bu sırada hastaya ve ebeveyn(ler)ine/bakıcı(lar)ına rahimde topiramat maruziyetine bağlı riskler ve mümkün olan en kısa sürede oldukça etkili doğum kontrolü kullanma ihtiyacı hakkında kapsamlı bilgi verilmelidir. Topiramat tedavisine devam edilmesinin gerekliliği yeniden değerlendirilmeli ve alternatif tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir.

Sağlık uzmanları ve hastalar (veya ebeveynler/bakıcılar) için bu önlemlere ilişkin eğitim materyalleri mevcuttur. Hasta kılavuzu, topiramat kullanan çocuk doğurma potansiyeli bulunan tüm kadınlara ve kız çocukların ebeveynlerine/bakıcılarına sağlanmalıdır. EPİMAX paketinin içerisinde hasta kartı bulunmaktadır.

#### Oligohidroz:

Topiramat 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:

Topiramat tedavisi sırasında, duygu 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 topiramat ile risk artışı olasılığını dışlamamaktadır.

Çift kör klinik çalışmalarda; intiharla ilişkili olaylar (intihar düşüncesi, intihar girişimleri ve intihar), topiramat 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.

### Ciddi cilt reaksiyonları

Topiramat alan hastalarda ciddi deri reaksiyonları (Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların ciddi cilt reaksiyonlarının belirtileri konusunda bilgilendirilmesi önerilir. SJS veya TEN'den şüpheleniliyorsa, EPİMAX kullanımı durdurulmalıdır.

### 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 ve sekel) öyküsü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin herhangi birisine dayanarak, topiramat 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) topiramat 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 topiramat dikkatle uygulanmalıdır.

### Akut miyopi ve sekonder açılı kapanması glokomu sendromu

Topiramat kullanan hastalarda sekonder açılı kapanması glokomu 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 açılı kapanması glokomu, lens ve irisin öne kaymasıyla sonuçlanan suprasilier sıvı toplanması ile ilişkilendirilebilir. Semptomlar tipik olarak topiramat tedavisine başladıktan sonra 1 ay içinde ortaya çıkar. 40 yaşın altında ender görülen primer dar açılı glokomun tersine; topiramata bağlı sekonder açılı kapanması glokomu, erişkinlerde olduğu kadar çocuk hastalarda da bildirilmiştir. Bu durumda; tedavi eden doktorun kararına göre en hızlı şekilde topiramat 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, topiramat ile tedavi edilip edilmeyecekleri konusunda bir karar verilmelidir.

### Görme alanı bozuklukları:

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

### Metabolik asidoz ve sekel

Hiperkloremik, non-anyonik açıklıklı, 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'in 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) topiramat'in 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. Erişkin popülasyonda topiramatın kemikle ilgili sekel yapıcı etkisi sistematik olarak araştırılmamıştır. 6 ile 15 yaş arasındaki pediatrik hastalar için bir yıllık açık etiketli bir çalışma gerçekleştirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Altta yatan tablolara bağlı olarak, topiramat tedavisi sırasında serum bikarbonat düzeylerini de içeren gerekli değerlendirilmelerin 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 topiramat 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 topiramat kullanırken dikkatli olunmalıdır.

### Kognitif fonksiyon yetersizliği:

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

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

#### Hiperamonyemi ve Ensefalopati:

Topiramat tedavisinde, ensefalopatinin eşlik ettiği ya da etmediği hiperamonyemi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Topiramat ile hiperamonyemi riski doza bağlı olarak görülmektedir. Topiramat, valproik asit ile birlikte kullanıldığında hiperamonyemi daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

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

#### Laktoz intoleransı:

Bu tıbbi ürün laktoz içerdiğinden nadir görülen kalıtsal hastalıklar arasında bulunan galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Sodyum:

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

#### EPİMAX’ın diğer antiepileptik ilaçlar üzerindeki etkileri:

EPİMAX’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 EPİMAX 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 topiramatin lamotrijin tedavisine eklenmesini, 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 topiramatin 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 EPİMAX üzerindeki etkileri:

Birlikte fenitoin ve karbamazepin kullanılması, plazma EPİMAX konsantrasyonlarını azaltır. EPİMAX tedavisine fenitoin ya da karbamazepin eklenmesi ya da çıkarılması, EPİMAX dozajında ayarlama yapılmasını gerektirebilir. Bu ayarlama klinik etkiye göre titre edilerek yapılmalıdır. Valproik asit eklenmesi ya da çıkarılması, EPİMAX'ın plazma konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı değişiklikler oluşturmaz; bu nedenle de EPİMAX'ın dozunun ayarlanmasını gerektirmez. Bu etkileşimlerin sonuçları aşağıda özetlenmektedir:

| Birlikte Kullanılan AEİ | AEİ Konsantrasyonu | EPİMAX Konsantrasyonu |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| Fenitoin                | ↔ **               | ↓                     |
| Karbamazepin(KBZ)       | ↔                  | ↓                     |
| Valproik asit           | ↔                  | ↔                     |
| 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 ilaç Etkileşimleri:

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

MSS depresanları: EPİMAX ile birlikte alkol ya da MSS'yi deprese eden başka ilaçların kullanılması, klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. EPİMAX'ın 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.

Sistemik hormonal kontraseptifler: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında; 50-200 mg/gün dozunda EPİMAX'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 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 EPİMAX, EE'nin EAA değerlerini belirgin olarak düşürmüştür (sırasıyla %18, %21 ve %30). Her iki çalışmada da EPİMAX (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. EPİMAX ile birlikte sistemik hormonal kontraseptif ürünleri kullanan hastalarda kontraseptif ilacın etkililiğinin azalması ve ara kanamaların artması ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalardan, menstrüasyon ile ilgili herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir. Ara kanamalar olmasa bile kontraseptif etkililik azalabilir. Sistemik hormonal kontraseptif kullanan kadınların bariyer yöntemini de kullanmaları önerilmelidir.

Lityum: Sağlıklı gönüllülerde, 200 mg/gün topiramat ile birlikte kullanıldığında, sistemik dolaşımdaki lityum miktarında azalma görülür (EAA için %18). Bipolar bozukluğu olan hastalarda, lityum farmakokinetiği, 200 mg/gün topiramat tedavisinden etkilenmemiştir, ancak 600 mg/gün'e kadar olan topiramat dozlarında, sistemik dolaşımdaki lityum miktarında artış (EAA için %26) görülmüştür. Lityum, topiramat 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. Topiramatin 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 topiramat ile birlikte kombinasyon tedavisi arasında toplam aktif bileşik EAA değerlerindeki farklılık istatistiksel anlam taşımamaktaydı. Toplam aktif madde farmakokinetiğinde minimal farklılık (risperidon ve 9 hidroksirisperidon) görülmüştür ve 9 hidroksirisperidonda ise fark görülmemiştir. Risperidonun toplam aktif madde veya topiramatin sistemik dolaşımdaki miktarında klinik olarak anlamlı değişiklik görülmemiştir. Mevcut risperidon tedavisine (1-6 mg/gün) topiramat eklendiğinde, advers olaylar topiramat (250-400 mg/gün) başlangıcı öncesine kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %90 ve %54). Risperidon tedavisine topiramat eklendiğinde en sık bildirilen advers olaylar somnolans (sırasıyla %27 ve %12), parestezi (%22 ve %0) ve bulantı (%18 ve %9) olmuştur.

Hidroklorotiyazid (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. Topiramat tedavisine HCTZ eklenmesi, topiramat dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. Topiramat ile birlikte uygulama HCTZ'nin kararlı durum farmakokinetiğini belirgin olarak değiştirmemiştir. Klinik laboratuvar sonuçları, topiramat ya da HCTZ uygulamasından sonra serum potasyum düzeylerindeki düşüşün, HCTZ ve topiramat birlikte kullanıldığında daha fazla olduğunu göstermiştir.

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, metformin tek başına alındığı ve metformin ile topiramate birlikte alındığı durumlardaki, metformin ile topiramatin plazmadaki kararlı durum farmakokinetikleri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; metformin topiramate ile birlikte alındığında metforminin ortalama  $C_{maks}$  ve ortalama  $EAA_{0-12s}$  değerleri sırasıyla %18 ve %25 artarken, ortalama  $CL/F$  %20 düşmüştür. Topiramate, 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 topiramate farmakokinetiği üzerindeki etkisinin klinik önemi bilinmemektedir.

EPİMAX, 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 ketometabolitinin  $C_{maks,ss}$  ve  $EAA_{t,ss}$  değerlerinde %60 azalma tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. EPİMAX pioglitazon tedavisine eklendiğinde ya da pioglitazon EPİMAX 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  $EAA_{24}$  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:

#### Nefrolitiyazise yatkınlık oluşturan ajanlar:

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

#### Valproik asit:

Topiramet 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.

Topiramet 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. Topiramet ve valproatı birlikte kullanan hastalardaki bu advers olay, topiramet tedavisine başladıktan sonra ya da günlük topiramet dozunu arttırdıktan sonra ortaya çıkabilir.

#### Varfarin

Varfarin ile birlikte topiramet tedavisi alan hastalarda Protrombin Zamanında/ Uluslararası Normalleştirilmiş Oranda (PT/INR) azalma bildirilmiştir. Bu nedenle, eş zamanlı olarak topiramet ve varfarin tedavisi alan hastalarda INR dikkatle izlenmelidir.

#### İlave Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları:

Topiramet ve diğer ajanlar arasındaki olası 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, topiramet eklendiğinde konsantrasyonun nasıl etkilendiğini tanımlamaktadır. Üçüncü kolon (topiramet konsantrasyonu) ilk kolondaki ilaç ile birlikte uygulamanın topiramet konsantrasyonunu nasıl etkilediğini tanımlamaktadır.

### İlave Klinik Farmakokinetik İlaç Etkileşim Çalışmaları Sonuçlarının Özeti

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

<sup>a</sup> = % değerleri tedavide ortalama C<sub>maks</sub> veya EAA değerlerinde monoterapiye göre değişikliği gösterir.

↔ = Ana bileşiğin C<sub>maks</sub> ve EAA değerleri üzerinde etki yok (≤%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 ve özellikle hamilelik planlayan kadınlara ve hamile kadınlara nöbetlerin ve antiepileptik tedavinin fetüse yönelik potansiyel riskleri hakkında 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**

EPİMAX 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**

EPİMAX'ın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

EPİMAX 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 fetüs 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.

### **Topiramat ilişkili riskler**

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

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

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

Başlıca konjenital malformasyonlar ve fetal büyüme kısıtlaması

- 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 topiramat 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. İskandinav ülkelerinden yapılan gözlemsel nüfus bazlı bir kayıt çalışmasından elde edilen veriler, antiepileptik almayan bir referans grubuyla (%3,0) karşılaştırıldığında majör konjenital malformasyonların (%9,5'e kadar) 2 ila 3 kat daha yüksek prevalansını gösterdi. 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. Topiramat ile tedavi edilen kadınlar doğuştan bir malformasyona sahip bir çocuğa sahipse, sonraki gebeliğinde topiramat kullandığında malformasyon riskinde artış ortaya çıkmıştır.

- Referans 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). Kuzey Amerika Antiepileptik İlaç gebelik kayıtlarında, topiramat alan kadınların çocuklarında SGA riski %18 iken, epilepsisi olmayan ve antiepileptik ilaç almayan kadınların çocuklarında bu oran %5'tir. SGA bulgularının (gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı) uzun dönem sonuçları tespit edilememiştir.

Nörogelişimsel bozukluklar

- İskandinav ülkelerinde büyük oranda aynı veri setinde gerçekleştirilen iki gözlemsel nüfusa dayalı kayıt çalışmasından, uteroda topiramat tedavisine maruz kalan epilepsili annelerin yaklaşık 300 çocuğu antiepileptik ilaca maruz kalmayan epilepsili annelerin çocukları ile karşılaştırıldığında, elde edilen veriler otizm spektrum bozuklukları, zihinsel engellilik veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) yaygınlığının 2 ila 3 kat daha yüksek

olabileceğini düşündürmektedir. ABD'de yapılan üçüncü bir gözlemsel kohort çalışması, epilepsili annelerin uterusda topiramat tedavisine maruz kalan yaklaşık 1000 çocuğunda, antiepileptik ilaca maruz kalmayan epilepsili annelerin çocukları ile karşılaştırıldığında, bu sonuçların kümülatif insidansı 8 yaşına kadar arttığından önermemiştir.

#### Epilepsi endikasyonu

- Topiramat, uygun bir alternatif tedavi olmadığı sürece gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
- Kadınlar kontrol altına alınamayan epilepsinin hamileliğe verebileceği bilinen potansiyel riskleri ve tıbbi ürünün fetusa verebileceği potansiyel riskleri hakkında tamamen bilgilendirilmelidir.
- Eğer kadın hamile kalınması planlanıyorsa, kontrasepsiyon kesilmeden önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmesi için çaba gösterilmelidir.
- Bir kadın topiramat alırken hamile kalırsa, topiramat tedavisinin yeniden değerlendirilmesi ve alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için derhal bir uzmana yönlendirilmelidir.
- Gebelikte topiramat kullanılıyorsa, maruz kalınan gebelikte ilgili değerlendirme ve danışmanlık için hasta bir uzmana yönlendirilmelidir
- Doğum öncesi izleme dikkatle yapılmalıdır.

#### Migren profilaksi endikasyonu

Topiramat hamilelerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar (tüm endikasyonlar)**

Topiramat, çocuk doğurma potansiyeli olan ve yüksek düzeyde etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda kontrendikedir. Bunun tek istisnası, kendisi için uygun bir alternatif bulunmayan ancak hamilelik planlayan ve hamilelik sırasında topiramat almanın riskleri konusunda tam olarak bilgilendirilmiş olan epilepsili kadınlardır (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.6).

Tedavi sırasında ve EPİMAX tedavisi kesildikten sonraki en az 4 hafta boyunca en az bir yüksek derecede etkili doğum kontrol yöntemi (rahim içi araç gibi) veya bariyer yöntemi de dahil olmak üzere iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadında topiramat tedavisine başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır.

Hasta, hamilelik sırasında topiramat kullanımına ilişkin riskler konusunda tam olarak bilgilendirilmeli ve anlamalıdır. Bu, kadının hamilelik planlaması durumunda bir uzmana danışma ihtiyacını ve hamile kalması veya hamile olabileceğini düşünmesi ve topiramat alması durumunda derhal bir uzmanla iletişime geçmesi ihtiyacını içerir.

Epilepsili kadınlarda kontrolsüz epilepsinin gebelik üzerindeki riskleri de dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Kız çocukları için (bkz. bölüm 4.4).

### **Laktasyon dönemi**

Hayvan çalışmalarında topiramatın süte geçtiği gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalarda topiramatın insan sütüne geçip geçmediği değerlendirilmemiştir. Hastalardaki sınırlı gözlemler topiramatın 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 EPİMAX tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine karar verirken ilacın emziren anne için faydası göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Hayvan çalışmalarında, topiramat kullanımıyla fertilite üzerinde herhangi bir bozukluk olduğu gözlenmemiştir (bkz: Bölüm 5.3). Topiramatın insan fertilitesi üzerindeki etkisi kanıtlanmamıştır.

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

EPİMAX 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**

EPİMAX'ın güvenliliği ile ilgili veriler 20 çift kör klinik çalışmada yer alan 4111 hastadan (3182'si EPİMAX 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, hipostezi, 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 bağı uyku bozukluğu, hiperestezi, hiposmi, anosmi, esansiyel tremor, akinezi, uyaranlara yanıt verememe

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Bulanık görme, diplopi, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Görme berraklığı azalması, 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: Açı kapanması glokomu\*, 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, sinüs bradikardisi, çarpıntılar

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, ciltte kızarıma, 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 ağızda 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, alejrik 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 kası kemiklerinde ağrı

Yaygın olmayan: Eklemlerde şişlik\*, kas-iskelet sisteminde katılık, bögür 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

## **Arařtırmalar**

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 çalışmalardaki insidansa göre veya klinik çalışmalarda olayın ortaya çıkmaması durumuna göre hesaplanmıştır.

## **Konjenital malformasyonlar ve fetal gelişim geriliğı (Bölüm 4.4. ve Bölüm 4.6)**

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

#### **Pediyatrik popülasyon**

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

Çift kör kontrollü çalışmalarda, çocuklarda görülen fakat yetişkinlerde görülmeyen advers etkiler şunlardır: eozinofili, psikomotor hiperaktivite, vertigo, kusma, hipertermi, pireksi, 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 mesleğı 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 8003140008; faks: 03122183599).

#### **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

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 bağımlı olan bir blokajı düşündürmektedir. Topiramatin, 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 artırmaması, topiramati 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. Topiramat, eksitator 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.

Topiramat bunlara ek olarak, karbonik anhidrazın bazı izoenzimlerini de inhibe 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, topiramat 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. Topiramat, 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 pediatrik popülasyondaki etkililik ya da güvenlilik konusunda karara ulaştırılacak ölçüde yeterli veri sağlanamamıştır.

#### Yeni veya Yakın Dönemde Epilepsi Geçiren 6 ila 15 Yaşındaki Hastalarda Monoterapi Tedavisi

Yakın zamanda veya yeni başlayan epilepsili 63 hastayı içeren 6 ila 15 yaş arası pediatrik hastalardaki 1 yıllık açık etiketli çalışma, levetirasetama kıyasla topiramatin büyüme, gelişim ve kemik mineralizasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek üzere gerçekleştirilmiştir. Her iki tedavi grubunda sürekli büyüme gözlenmiş ancak topiramat grubu, levetirasetam grubuna kıyasla vücut ağırlığı ve kemik mineral yoğunluğunda başlangıca göre meydana gelen ortalama yıllık değişimde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Boy ve boy uzama hızı için de benzer bir trend gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Büyümeyle ilişkili değişimler, klinik olarak anlamlı ya da tedavi sınırlayıcı olmamıştır. Karışıklığa yol açan diğer faktörler ekarte edilememiştir.

## **5.2. Farmakokinetik Özellikleri**

### **Genel özellikler**

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.

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

### Emilim:

Topiramate 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  $^{14}C$ -topiramate 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 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 0.8 ile 0.55 L/kg olarak saptanmıştır. Cinsiyetin, dağılım hacmi üzerine etkili olduğu belirlenmiştir ve kadınlardaki değerler erkeklerdekilere 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 her biri,  $^{14}C$ -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,  $^{14}C$ -topiramatin yaklaşık %66'sı dört gün içinde idrar ile değişmeden atılmıştır.

Günde iki kez 50 mg ve 100 mg topiramat uygulaması sonrasında ortalama renal klerens sırasıyla 18 ml/dk ve 17 ml/dk civarında bulunmuştur. Topiramatin böbrek tübülerinde reabsorbe edildiği yönünde veriler bulunmaktadır. Bu durum, topiramatin probenisiid 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 topiramat 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 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.

#### Diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanım

Günde iki kez 100 ile 400 mg dozlarında topiramat, uzun süre fenitoin ya da karbamazepin ile birlikte uygulandığında, plazma topiramat 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, topiramat 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 yansı önerilmektedir.

Topiramat, plazmadan hemodiyaliz yoluyla etkin biçimde uzaklaştırılabilir. Uzamış bir hemodiyaliz seansı, topiramat konsantrasyonunun anti-epileptik etkisini sürdürebilecek düzeylerin altına düşmesine yol açabilir. Hemodiyaliz sırasında topiramat plazma konsantrasyonunda hızlı düşmelerden kaçınmak için, ek bir topiramat 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 topiramat klerensi yaşlı kişilerde değişiklik göstermez.

#### 12 yaşına kadar pediatrik farmakokinetik:

Topiramat çocuklarda, uygulanmakta olan antiepileptik tedaviye topiramat 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 fertilite 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 fertilitede bir etki görülmemiştir.

Preklinik çalışmalarda topiramatin 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 (ekstremit 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 topiramat plasentadan geçer.

Genç sıçanlarda, bebeklik, çocukluk ve adölesan dönemlerini kapsayan 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). 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 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

Laktoz monohidrat (inek sütü) / mısır nişastası karışımı

Krospovidon

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

Film Kaplama:

Eudragit EPO:

Bazık butile metakrilat kopolimer

Sodyum lauril sülfat

Stearik asit

Magnezyum stearat

Talk

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında, nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

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

Kutuda, PVC/PE/PVDC-Alu blister ambalajda, 60 adet.

## **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 Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Terra İlaç ve Kimya San. Tic. A.Ş.

İnkilap Mah. Oruçbey Sk. Tek Merve Plaza Blok No: 2-8

İç Kapı No: 21 Ümraniye/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI:**

2018/201

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

İlk ruhsat tarihi: 13.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**