

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TOPAMAX, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
TOPAMAX, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
TOPAMAX, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
TOPAMAX, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg topiramaati.  
Üks tablett sisaldab 50 mg topiramaati.  
Üks tablett sisaldab 100 mg topiramaati.  
Üks tablett sisaldab 200 mg topiramaati.

INN. *Topiramatum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: sisaldab ka laktoosmonohüdraati:

25 mg tablett sisaldab 30,85 mg laktoosmonohüdraati;  
50 mg tablett sisaldab 61,70 mg laktoosmonohüdraati;  
100 mg tablett sisaldab 123,40 mg laktoosmonohüdraati;  
200 mg tablett sisaldab 43,50 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

#### Ravimi kirjeldus

TOPAMAX 25 mg: ümmargused, valged, 6 mm diameetriga tabletid, markeering „TOP“ ühel ja „25“ teisel küljel.

TOPAMAX 50 mg: ümmargused, helekollased, 7 mm diameetriga tabletid, markeering „TOP“ ühel ja „50“ teisel küljel.

TOPAMAX 100 mg: ümmargused, kollased, 9 mm diameetriga tabletid, markeering „TOP“ ühel ja „100“ teisel küljel.

TOPAMAX 200 mg: ümmargused, lõhevärvi, 10 mm diameetriga tabletid, markeering „TOP“ ühel ja „200“ teisel küljel.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Monoteraapiana täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel, kellel on partsiaalsed krambihood koos sekundaarselt generaliseerunud krambihoogudega või ilma ning primaarselt generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood.

Adjuvantravi 2-aastastel ja vanematel lastel, noorukitel ja täiskasvanutel partsiaalsete krambihoogude (koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma) või primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krambihoogude korral ja Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampide ravi.

Migreenipeavalu profülaktikaks täiskasvanutel pärast võimalike alternatiivsete ravimeetmete hoolikat hindamist. Topiramaat ei ole mõeldud selle akuutseks raviks.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Ravi soovitatakse alustada väikeste annustega, millele järgneb annuse tiitrimine kuni efektiivse annuse saavutamiseni. Annuse ja tiitrimiskiiruse määramisel tuleb lähtuda kliinilisest ravivastusest.

TOPAMAX-ravi optimeerimiseks ei ole vaja jälgida topiramaadi plasmataset. Harvadel juhtudel, topiramaadi koosmanustamisel fenütoiiniga, võib optimaalse kliinilise ravitulemuse saavutamiseks osutuda vajalikuks fenütoiini annuse kohandamine. TOPAMAX'i annus võib vajada kohandamist juhtudel, kui raviskeemi lisatakse fenütoiin või karbamasepiin või kui lõpetatakse nende ravimite kooskasutamine TOPAMAX'iga.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb krampe või epilepsiat või ka nendel, kellel neid ei esine, tuleb epilepsiaavastaste ravimite, sh topiramaadi annust vähendada järk-järgult, et vähendada krampide tekkeohtu või krampide esinemissageduse suurenemist. Kliinilistes uuringutes vähendati epilepsiaga täiskasvanutel ööpäevaseid annuseid nädalaste intervallidega 50...100 mg ning 25...50 mg kaupa täiskasvanutel, kes said topiramaati migreeni profülaktikaks annustes kuni 100 mg/ööpäevas. Lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes vähendati topiramaadi annust järk-järgult 2...8-nädalase perioodi jooksul.

### Epilepsia monoteeraapia

#### *Üldine*

Kui samaaegselt kasutatavate epilepsiaavastaste ravimite manustamine lõpetatakse, et minna üle topiramaadi monoteeraapiale, tuleb arvestada selle mõjuga krampide kontrollile. Kui samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimi manustamise järsku lõpetamist ei tingi ohutusküsimused, soovitatakse ravim ära jätta järk-järgult, vähendades samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimi annust ligikaudu 1/3 võrra iga 2 nädala järel.

Kui katkestatakse samaaegne ravi maksaensüüme indutseerivate ravimitega, topiramaadi sisaldus plasmas suureneb. Sõltuvalt ravivastusest võib olla vajalik TOPAMAX'i (topiramaadi) annuse vähendamine.

#### *Täiskasvanud*

Annuse suurus ja tiitrimine peaks lähtuma kliinilisest ravivastusest. Tiitrimist alustatakse annusega 25 mg öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel tuleb annust suurendada 1- või 2-nädalaste intervallide järel 25 või 50 mg kaupa ööpäevas, mis manustatakse 2 annuseks jagatuna. Kui patsient sellist tiitrimisskeemi ei talu, võib annust suurendada väiksemate annuste kaupa või pikemate intervallide järel.

Täiskasvanutel on topiramaadi monoteeraapia korral soovitatavaks algannuseks 100 mg kuni 200 mg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 500 mg, jagatuna kaheks annuseks. Mõned ravile halvasti alluvate epilepsiaavastaste patsiendid on talunud topiramaadi monoteeraapiat annustes 1000 mg ööpäevas. Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele, kellel ei esine kaasuvat neeruhaigust.

### *Lapsed (üle 6-aasta vanused lapsed)*

Lastel peaks annus ja tiitrimise sagedus lähtuma kliinilisest tulemusest. Üle kuue-aastaste laste ravi alustatakse annusega 0,5 kuni 1 mg/kg öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel tuleb annust suurendada 1- või 2-nädalaste intervallide järel 0,5 kuni 1 mg/kg/ööpäevas kaupa, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Kui laps sellist tiitrimise skeemi ei talu, võib annust suurendada väiksemate annuste kaupa või pikemate intervallide järel.

Soovitavaks algannusevahemikuks topiramaadi monoterapia korral üle 6-aastastele lastele on sõltuvalt ravivastusest 100 mg ööpäevas (see on ligikaudu 2,0 mg/kg/ööpäevas lastel vanuses 6...16 aastat).

Epilepsia täiendav ravi (partiaalsed krambid, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid või Lennox-Gastaut' sündroomiga kaasnevad krambid)

### *Täiskasvanud*

Ravi alustatakse annusega 25...50 mg öhtuti ühe nädala jooksul. Teatatud on ka madalamate algannuste kasutamisest, kuid seda ei ole süstemaatiliselt uuritud. Seejärel suurendatakse annust ühe- või kahenädalaste intervallide järel 25...50 mg kaupa ööpäevas ja manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Mõnedel patsientidel saavutatakse ravimi efektiivne toime ravimi ühekordse manustamisega ööpäevas.

Kliiniliste uuringute põhjal on täiendava ravina minimaalne efektiivne annus 200 mg. Tavaline ööpäevane annus on 200...400 mg, jagatuna kaheks annuseks.

Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele, kellel ei esine kaasuvat neeruhaigust (vt lõik 4.4).

### *Lapsed (2-aastased ja vanemad lapsed)*

TOPAMAX'i (topiramaadi) soovitatav ööpäevane koguannus on täiendava ravi korral ligikaudu 5 kuni 9 mg/kg/ööpäevas, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Tiitrimist alustatakse annusega 25 mg (või väiksema annusega vahemikus 1 kuni 3 mg/kg/ööpäevas) öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel tuleb annust suurendada 1- või 2-nädalaste intervallide järel 1 kuni 3 mg/kg kaupa ööpäevas (manustatakse kaheks annuseks jagatuna) optimaalse ravivastuse saavutamiseni.

Uuritud on ööpäevaseid annuseid kuni 30 mg/kg, mis olid üldiselt hästi talutavad.

### Migreen

#### *Täiskasvanud*

Topiramaadi soovitatav ööpäevane koguannus migreeni profülaktikaks on 100 mg ööpäevas, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Tiitrimist tuleb alustada annusega 25 mg öhtuti 1 nädala vältel. Annust tuleb 1-nädalaste intervallide järel suurendada 25 mg võrra ööpäevas. Kui patsient sellist tiitrimise skeemi ei talu, võib annuseid suurendada pikema ajavahemiku järel.

Mõnedel patsientidel võib olla piisav annus 50 mg ööpäevas. Patsiendid on saanud ka annuseid kuni 200 mg ööpäevas. Selline annus võib mõnedele patsientidele kasulik olla, siiski on soovitatav rakendada ettevaatust kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu tõttu.

#### *Lapsed*

TOPAMAX'i (topiramaati) ei soovitata lastel migreeni raviks või ennetamiseks kasutada, kuna andmed ohutuse ja tõhususe kohta ei ole piisavad.

## TOPAMAX'i üldised annustamissoovitused patsientide erigruppidele

### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustusega ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) patsientidele tuleb topiramaati manustada ettevaatusega, sest topiramaadi plasma- ja neerukliirens on vähenenud. Kõigi annuste puhul võib teadaoleva neerukahjustusega isikutel plasma tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kuluda rohkem aega. Soovitav on tavalist alg- ja säilitusannust poole võrra vähendada (vt lõik 5.2).

Kuna topiramaati saab vereplasmast eemaldada hemodialüüsi abil, tuleb lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele hemodialüüsi protseduuri päeval manustada täiendav TOPAMAX'i annus, mis on ligikaudu pool ööpäevasest raviannusest. Täiendav annus manustatakse kahes osas hemodialüüsi protseduuri alustamisel ja protseduuri lõpus. Täiendav annus võib erineda sõltuvalt dialüüsi aparatuuri parameetritest (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele tuleb topiramaati manustada ettevaatusega, sest topiramaadi kliirens on vähenenud.

### *Eakad*

Eakatel ei ole annuseid vaja kohandada, kui nende neerufunktsioon on normaalne.

### Manustamisviis

TOPAMAX on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena. Õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata katki teha.

TOPAMAX'i võib võtta toidukordadest sõltumatult.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Migreeni ennetamine raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kui ei kasutata tõhusat rasestumisvastast meetodit.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Olukordades, mis nõuavad topiramaadi kiiret ärajätmist, on soovitatav patsientide seisundi jälgimine (vt lõik 4.2).

Nagu teiste epilepsiavastaste ravimitega, võivad mõned patsiendid topiramaadi kasutamisel täheldada krampide esinemissageduse tõusu või uut tüüpi krampide teket. See ilming võib olla üleannustamise, samaaegselt kasutatavate epilepsiavastaste ravimite plasmakontsentratsiooni languse, haiguse progresseerumise või paradoksaalse toime tagajärg.

Topiramaatravi ajal tuleb väga suurt tähelepanu pöörata adekvaatsele vedeliku tarbimisele. Küllaldane vedeliku tarbimine võib vähendada neerukivide tekkeriski (vt allpool). Küllaldane vedeliku tarbimine enne füüsilist koormust või enne kõrgeid temperatuure ning nende ajal võib vähendada kuumusega seotud kõrvaltoimete tekke riski (vt lõik 4.8).

## Oligohüdroos

Topiramaadi kasutamise seoses on teatatud oligohüdroosist (vähenenud higistamine). Vähenenud higistamine ja hüpertermia (kehatemperatuuri tõus) võivad esineda eeskätt väikestel lastel, kes on kõrge temperatuuriga keskkonnas.

## Meeleoluhäired/depressioon

Topiramaatravi ajal on täheldatud meeleoluhäirete ja depressiooni esinemissageduse tõusu.

## Suitsiid/suitsiidimõtted

Patsientidel, keda on erinevatel näidustustel ravitud epilepsiavastaste ravimitega, on täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist. Epilepsiavastaste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute meta-analüüs näitas, et suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise risk on vähesel määral suurenenud. Selle riski suurenemise põhjus ei ole teada ja olemasolevate andmete põhjal ei saa välistada võimalust, et topiramaat riski suurendab.

Topeltpimedates kliinilistes uuringutes esines enesetapuga seotud nähte (*suicide related events - SREs*) (enesetapumõtted, enesetapaktsed ja enesetapp) 0,5% topiramaadiga ravitud patsientidest (46-l patsiendil 8652-st), mis on ligikaudu 3 korda rohkem kui patsientidel, kes said platseebot (0,2%; 8-l patsiendil 4045-st).

Seetõttu tuleb patsiente suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise suhtes jälgida ja vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsientidel (ja patsientide hooldajatel) tuleb soovitada suitsiidimõtete või -käitumise ilmnemisel otsekohe meditsiinilist abi otsida.

## Neerukivitõbi

Mõnedel patsientidel, eriti kui neil esineb eelsoodumus neerukivitõve tekkeks, võib suurened risk neerukivide ja sellega seotud nähtude ja sümptomite, nagu neerukoolik, neeruvalu või valud nimmepiirkonnas, tekkeks.

Neerukivide tekke riskifaktoriteks on eelnev neerukivide esinemine patsiendil, perekondlik eelsoodumus ning hüperkaltsiuria. Samas ei saa ühegi nimetatud faktori alusel topiramaatravi ajal usaldusväärset neerukivide moodustumist ennustada. Riski suurendab ka topiramaadi samaaegne kasutamine koos teiste neerukivitõve riski suurendavate ravimitega.

## Vähenenud neerufunktsioon

Neerukahjustuse korral ( $CL_{CR} \leq 70$  ml/min) tuleb topiramaati manustada ettevaatusega, sest topiramaadi renaalne ja plasmakliirens on vähenenud. Spetsiifilised annustamissoovitused neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele vt lõik 4.2.

## Vähenenud maksafunktsioon

Maksakahjustuse korral peab topiramaadi manustamisel olema ettevaatlik, kuna topiramaadi kliirens võib väheneda.

## Äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Topiramaati kasutanud patsientidel on kirjeldatud ägeda müoopia teket koos sekundaarse suletudnurga glaukoomiga. Sümptomiteks on akuutselt tekkinud nägemise ähmastumine ja/või valu silmades. Oftalmoloogilisel uuringul võib täheldada müoopiat, silma eeskambri ahenemist, hüperemiat (punetus) ja silmasisese rõhu tõusu. Müdriaas võib esineda või mitte. Seda sündroomi seostatakse supratsiliaarse vedeliku tekkega, mis põhjustab läätse ja iirise ettepoole nihkumist ning

sekundaarse suletudnurga glaukoomi teket. Sümptomid ilmnevad tavaliselt 1 kuu jooksul pärast topiramaatravi alustamist. Erinevalt primaarsest kitsanurga glaukoomist, mida esineb harva alla 40 aasta vanuses, võib topiramaatraviga seotud sekundaarset suletudnurga glaukoomi esineda nii lastel kui täiskasvanutel. Ravimeetodite hulka kuuluvad topiramaadi kasutamise võimalikult kiire, raviarsti otsusest lähtuv, katkestamine ja vastavad meetmed, mis alandavad silma siserõhku. Nende meetmete abil õnnestub tavaliselt silma siserõhku alandada.

Sõltumata etioloogiast võib silma suurenenud siserõhu ravimata jätmise põhjustada tõsiseid tagajärgi, sh püsivat nägemise kaotust.

Tuleb langetada otsus, kas patsiente, kelle anamneesis esineb probleeme silmadega, tohib topiramaadiga ravida.

### Nägemisvälja häired

Patsientidel, kes saavad topiramaati, on teatatud nägemisvälja häiretest suurenenud silmasiserõhust sõltumatult. Kliinilistes uuringutes olid enamik neist juhtudest pärast topiramaadiravi lõpetamist pöörduvad. Kui mistahes hetkel topiramaadiravi ajal esineb nägemisvälja häireid, tuleb kaaluda ravimi kasutamise lõpetamist.

### Metaboolne atsidoos

Topiramaatraviga on seostatud hüperkloreemilist ilma anioonide vaheta metaboolset atsidoosi (s.o seerumi bikarbonaatide taseme langus alla normi ilma respiratoorse alkaloosita). Sellise seerumi bikarbonaatide taseme languse põhjustab topiramaadi neerude karboanhüdraasi inhibeeriv toime. Enamasti avaldub bikarbonaatide taseme langus ravi alguses, aga võib ilmned ka hiljem ravi käigus. See muutus on enamasti kerge kuni mõõdukas (keskmine langus 4 mmol/l võrra annustega 100 mg topiramaati ööpäevas täiskasvanutel ja ligikaudu 6 mg/kg/ööpäevas lastel). Harvadel juhtudel on kirjeldatud bikarbonaatide taseme langust väärtuseni alla 10 mmol/l. Seisundid või ravimid, mis soodustavad atsidoosi teket (nagu neeruhaigused, rasked hingamisteede haigused, epileptiline staatus, kõhulahtisus, operatsioon, ketokehade teket soodustav dieet või teatud ravimid) võivad potentseerida topiramaadi toimet bikarbonaatide tasemele.

Krooniline metaboolne atsidoos suurendab neerukivide tekkeriski ja võib potentsiaalselt viia osteopeeniani.

Krooniline metaboolne atsidoos lastel võib vähendada kasvukiirust. Topiramaadi toimet luustikule ei ole lastel ega täiskasvanutel süstemaatiliselt uuritud.

Sõltuvalt kaasuvatest seisunditest soovitatakse topiramaatravi käigus haiget vastavalt jälgida (sh määrata seerumi bikarbonaatide sisaldust). Kui patsiendil ilmnevad nähud või sümptomid (nt Kussmaul'i sügav hingamine, düspnoe, isutus, iiveldus, oksendamine, tugev väsimus, tahhükardia või arütmia), mis viitavad metaboolsele atsidoosile, on soovitatav mõõta bikarbonaatide sisaldust seerumis. Kui ravi käigus tekib ja püsib metaboolne atsidoos, soovitatakse kaaluda topiramaadi annuse vähendamist või ravi lõpetamist (annust järk-järgult vähendades).

Topiramaati tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb seisundeid või kes saavad ravi, mis võib osutada metaboolse atsidoosi riskiteguriks.

### Kognitiivse funktsiooni kahjustus

Epilepsia korral on kognitsiooni kahjustusel mitmeid põhjuseid, milleks võivad olla haiguse etioloogia, epilepsia iseenesest või epilepsiavastane ravi. Kirjanduse andmetel on topiramaatravi saavatel täiskasvanutel teatatud kognitiivse funktsiooni kahjustusest, mille tõttu tuli vähendada annust või lõpetada ravi. Uuringud, mis kajastavad kognitiivseid tulemusi topiramaatravi saavatel lastel, ei ole aga piisavad ning topiramaadi vastav mõju ei ole veel välja selgitatud.

## Toidulisandid

Mõnedel patsientidel võib topiramaatravi ajal esineda kehakaalu langus. Topiramaatravi saavaid patsiente on soovitatav kehakaalu languse suhtes jälgida. Kui patsiendi kehakaal topiramaatravi ajal väheneb, võib soovitada toidulisandite manustamist või rohkemat söömist.

## Laktoosi talumatus

TOPAMAX sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükooosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### TOPAMAX'i mõju teistele epilepsiavastastele ravimitele

TOPAMAX'i lisamine teistele epilepsiavastastele ravimitele (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, primidoon) ei mõjuta nende ravimite tasakaalukontsentratsioone plasmas, v.a erandjuhtudel, mil TOPAMAX'i lisamine fenütoiinravile võib põhjustada fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusu. See võib olla tingitud spetsiifilise polümorfse isoensüümi (CYP2C19) pärssimisest. Seetõttu tuleb kõigil fenütoiinravi saaval patsientidel toksilisusnähtude või – sümptomite tekkimisel määrata fenütoiini plasmataset.

Farmakokineetilise koostoime uuring epilepsiahaigetel näitas, et topiramaadi (annuses 100 kuni 400 mg ööpäevas) lisamine lamotrigiinile ei muutnud lamotrigiini tasakaalukontsentratsioon plasmas. Samuti ei muutunud topiramaadi tasakaalukontsentratsioon plasmas lamotrigiin-ravi (keskmine annus 327 mg ööpäevas) ajal või pärast selle lõpetamist.

Topiramaat inhibeerib CYP2C19 ensüümi ja võib häirida teiste selle ensüümi abil metaboliseeruvate ainete toimet (nt diasepaam, imipramiin, moklobemiid, proguaniil, omeprasool).

### Teiste epilepsiavastaste ravimite mõju TOPAMAX'ile

Fenütoiin ja karbamasepiin vähendavad TOPAMAX'i plasmakontsentratsiooni. Fenütoiini või karbamasepiini lisamisel TOPAMAX-ravile või nende ärajätmisel võib olla vajalik TOPAMAX'i annuse kohandamine. Seda tuleb teha astmeliselt kuni kliinilise toimeni. Valproehappe lisamine või ärajätmine ei põhjusta kliiniliselt olulisi muutusi TOPAMAX'i plasmakontsentratsioonis ja seetõttu ei ole vajalik ka TOPAMAX'i annuse korrigeerimine. Nimetatud koostoimete tulemused on esitatud järgmises tabelis:

<b>Samaaegselt kasutatav AED</b>	<b>AED kontsentratsioon</b>	<b>TOPAMAX'i kontsentratsioon</b>
Fenütoiin	<sup>**</sup> ↔	↓
Karbamasepiin	↔	↓
Valproehape	↔	↔
Lamotrigiin	↔	↔
Fenobarbitaal	↔	NS
Primidoon	↔	NS

↔ = toime plasmakontsentratsioonile puudub (muutus ≤ 15%)

\*\* = plasmakontsentratsiooni tõus üksikul patsientidel

↓ = plasmakontsentratsiooni langus

NS = ei ole uuritud (not studied)

AED = epilepsiavastane ravim (*antiepileptic drug*)

## Koostoimed teiste ravimitega

### *Digoksiin*

Ühekordse annuse uuringus vähenes digoksiini plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) samaaegse TOPAMAX-ravi foonil 12%. Selle muutuse kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. TOPAMAX'i lisamisel digoksiinravile või selle ärajätmisel tuleb hoolikalt kontrollida digoksiini taset seerumis.

### *Kesknärvisüsteemi pärssivad ained*

Puuduvad kliinilised uuringud TOPAMAX'i kooskasutamisest alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega. TOPAMAX'i ei soovitata samaaegselt koos alkoholi või KNS-i pärssivate ravimitega kasutada.

### *Liht-naistepuna (Hypericum perforatum)*

Topiramaadi ja liht-naistepuna koosmanustamisel võib täheldada plasmakontsentratsioonide langusest tingitud toime vähenemise ohtu. Kliinilisi uuringuid selle võimaliku koostoime hindamiseks ei ole teostatud.

### *Suukaudsed rasestumisvastased ravimid*

TOPAMAX'i (annuses 50...200 mg ööpäevas) ja suukaudse rasestumisvastase ravimi (noretindrooni (NET) 1 mg ja etüüülöstradioli (EE) 35 mikrogrammi kombinatsioon) farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel, kus teisi ravimeid ei manustatud, ei mõjutanud TOPAMAX statistiliselt oluliselt noretindrooni ega etüüülöstradioli keskmist AUC-d. Teises uuringus, kus TOPAMAX'i (annuses 200 mg, 400 mg ja 800 mg ööpäevas) kasutati epilepsiaga patsientidel adjuvantravina kombinatsioonis valproehappega, täheldati statistiliselt olulist EE taseme vähenemist (vastavalt 18%, 21% ja 30%). Mõlemas uuringus ei mõjutanud TOPAMAX (annustes 50...200 mg ööpäevas tervetel vabatahtlikel ja 200...800 mg ööpäevas epilepsiahaigetel) oluliselt NET taset. Kuigi täheldati TOPAMAX'i annusest sõltuvat toimet EE taseme langusele annuste 200...800 mg ööpäevas korral (epilepsiahaigetel), puudus TOPAMAX'il märkimisväärne annusest sõltuv toime EE tasemele annuste 50...200 mg ööpäevas korral (tervetel vabatahtlikel). Täheldatud koostoimete kliiniline tähendus ei ole teada. TOPAMAX'i kooskasutamisel suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega tuleb arvestada rasestumisvastase toime vähenemise ja vaheveritsuste sagenemise võimalusega. Patsiendid, kes kasutavad östrogeneeni sisaldavat rasestumisvastast vahendit, peaksid arsti teavitama mistahes muudatustest oma menstruaaltsükli. Rasestumisvastane toime võib olla vähenenud ka sel juhul, kui vaheveritsused puuduvad.

### *Liitium*

Tervetel vabatahtlikel vähenes liitiumi manustamisel koos topiramaadiga (200 mg ööpäevas) liitiumi süsteemne ekspositsioon (AUC vähenemine 18%). Bipolaarse häirega patsientidel ei ilmnunud ravi ajal topiramaadiga annuses 200 mg ööpäevas mõju liitiumi farmakokineetikale, kuid suurendades topiramaadi annust kuni 600 mg-ni ööpäevas suurenes liitiumi süsteemne ekspositsioon (AUC suurenemine 26%). Liitiumi sisaldust plasmas tuleb topiramaadiga koosmanustamisel jälgida.

### *Risperidoon*

Farmakokineetilise koostoime uuringud ühekordsete annuste manustamisega tervetele vabatahtlikele ja korduvate annuste manustamisega bipolaarse häirega patsientidele andsid sarnased tulemused. Risperidooni koosmanustamisel topiramaadiga suurenevates annustes 100, 250 ja 400 mg ööpäevas vähenes risperidooni (manustatud annusevahemikus 1 kuni 6 mg ööpäevas) süsteemne ekspositsioon (tasakaalukontsentratsiooni AUC vähenes vastavalt 16% ja 33% manustamisel koos topiramaadiga annuses 250 mg ööpäevas ja 400 mg ööpäevas). Samas ei olnud ravimi kogu aktiivse osa AUC

erinevused risperidooni monoterapia ning risperidooni ja topiramaadi kombinatsioonravi võrdlusel statistiliselt olulised. Ei täheldatud olulisi muutusi kogu aktiivse fraktsiooni (risperidoon koos 9-hüdroksü-risperidooniga) ega 9-hüdroksü-risperidooni farmakokineetikas. Olulisi muutusi topiramaadi ega risperidooni kogu aktiivse fraktsiooni süsteemses ekspositsioonis ei esinenud. Kui topiramaat lisati olemasolevale risperidoonravile (1...6 mg ööpäevas), teatati kõrvaltoimetest sagedamini kui enne topiramaadi (250...400 mg ööpäevas) lisamist (vastavalt 90% ja 54%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed topiramaadi lisamisel risperidoonravile olid: somnolentsus (27% ja 12%), paresteesia (22% ja 0%) ja iiveldus (vastavalt 18% ja 9%).

### *Hüdroklorotiasiid (HCTZ)*

Tervetel vabatahtlikel teostatud farmakokineetilise koostoime uuringus hinnati HCTZ (25 mg iga 24 tunni järel) ja topiramaadi (96 mg iga 12 tunni järel) tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat nimetatud ravimite manustamisel eraldi ja samaaegselt. Uuringutulemused näitasid, et topiramaadi  $C_{max}$  suurenes 27% ja AUC suurenes 29% võrra HCTZ lisamisel topiramaadile. Nende muutuste kliiniline tähendus ei ole teada. HCTZ lisamisel topiramaat-ravile võib osutada vajalikuks topiramaadi annuse kohandamine. HCTZ tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat topiramaadi samaaegne manustamine oluliselt ei mõjuta. Kliinilis-laboratoorsed analüüsid näitasid, et seerumi kaaliumisisaldus topiramaadi või HCTZ manustamise järgselt väheneb, kusjuures toime oli enam väljendunud, kui HCTZ ja topiramaati manustati kombinatsioonis.

### *Metformiin*

Tervetel vabatahtlikel teostatud farmakokineetilise koostoime uuringus hinnati metformiini ja topiramaadi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat plasmas, kui metformiini manustati üksinda ja kui metformiini manustati koos topiramaadiga. Uuringutulemused näitasid, et topiramaadi ja metformiini koosmanustamisel suurenesid metformiini keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja keskmine  $AUC_{0-12h}$  vastavalt 18% ja 25%, samas kui metformiini keskmine kliirens vähenes 20%. Topiramaat ei mõjuta metformiini  $t_{max}$ -i. Topiramaadi metformiini farmakokineetikat mõjutava toime kliiniline tähtsus ei ole teada. Koosmanustamisel metformiiniga väheneb topiramaadi suukaudne plasmakliirens. Kliirensi muutuse ulatus ei ole teada. Metformiini topiramaadi farmakokineetikat mõjutava toime kliiniline tähtsus on ebaselge.

Metformiinravi saavatel haigetel tuleb TOPAMAX-ravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt ning rutiinselt kontrollida patsientide diabeediravi adekvaatsust.

### *Pioglitason*

Tervetel vabatahtlikel teostatud farmakokineetilise koostoime uuringus hinnati topiramaadi ja pioglitasoni tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat nimetatud ravimite manustamisel eraldi ja samaaegselt. Pioglitasoni  $AUC_{\tau,ss}$  vähenes 15% võrra, seejuures ei esinenud muutusi  $C_{max,ss}$  väärtustes. See leid ei olnud statistiliselt oluline. Samas täheldati pioglitasoni aktiivse hüdroksümetaboliidi  $C_{max,ss}$  ja  $AUC_{\tau,ss}$  langust vastavalt 13% ja 16% võrra ning aktiivse ketometaboliidi  $C_{max,ss}$  ja  $AUC_{\tau,ss}$  langust 60% võrra. Nimetatud muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. TOPAMAX'i lisamisel pioglitasonravile või pioglitasoni lisamisel TOPAMAX-ravile tuleb hoolikalt ja rutiinselt jälgida patsientide diabeediravi adekvaatsust.

### *Gliburiid*

Farmakokineetilise koostoime uuring, mis viidi läbi II tüüpi diabeediga patsientidel, hindas gliburiidi (5 mg ööpäevas) tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat nii eraldi kui manustamisel koos topiramaadiga (150 mg ööpäevas). Topiramaadiga koosmanustamisel vähenes gliburiidi  $AUC_{24}$  25% võrra. Ka gliburiidi aktiivsete metaboliitide 4-*trans*-hüdroksü-gliburiidi (M1) ja 3-*cis*-hüdroksü-gliburiidi (M2) süsteemne ekspositsioon vähenes vastavalt 13% ja 15% võrra. Topiramaadi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika gliburiidiga samaaegsel manustamisel ei muutunud.

Topiramaadi lisamisel gliburiidravile või gliburiidi lisamisel topiramaatravile tuleb hoolikalt ja rutiinselt jälgida patsientide diabeediravi adekvaatsust.

### Muud koostoimed

#### *Neerukivitõve teket soodustavad ravimid*

Kasutamisel koos teiste neerukivitõve teket soodustavate ravimitega võib TOPAMAX suurendada neerukivitõve riski. TOPAMAX-ravi ajal tuleb nimetatud ravimite kasutamisest hoiduda, kuna need võivad luua füsioloogilise keskkonna, mis suurendab neerukivide tekkeohtu.

#### *Valproehape*

Valproehappe ja topiramaadi koosmanustamist on seostatud hüperammoneemiaga koos entsefalopaatiaga või ilma patsientidel, kes kumbagi ravimit eraldi on hästi talunud. Enamikel juhtudel on koostoimest tulenevad nähud ja sümptomid taandunud ühe ravimi ärajätmisel. See kõrvaltoime ei tulene farmakokineetilise koostoimest. Topiramaadi monoterapia korral või koosmanustamisel teiste epilepsiavastaste ravimitega pole hüperammoneemia juhte esinenud.

Seoses topiramaadi ja valproehappe (VPA) samaaegse kasutamisega nii hüperammoneemia esinemisel kui ka ilma selleta, on teatatud hüpothermiast, mida on defineeritud kehatemperatuuri ootamatu langusena alla 35°C. See kõrvaltoime võib esineda pärast topiramaatravi alustamist või topiramaadi ööpäevase annuse suurendamist topiramaadi ja valproehapet koos kasutataval patsientidel.

### Täiendavad farmakokineetilised koostoimeuuringud

Topiramaadi ja teiste ravimite potentsiaalsete farmakokineetiliste koostoimete uurimiseks on läbi viidud kliinilisi uuringuid. Koostoimetest tingitud  $C_{max}$  või AUC muutused on kokku võetud allpool. Teises tulbas (samaaegselt manustatava ravimi kontsentratsioon) on kirjeldatud, mis juhtub esimeses tulbas toodud samaaegselt manustatud ravimi kontsentratsiooniga topiramaadi lisamisel raviskeemi. Kolmas tulp (topiramaadi kontsentratsioon) kirjeldab, kuidas esimeses tulbas toodud ravimi samaaegne manustamine mõjutab topiramaadi plasmakontsentratsiooni.

<b>Täiendavate kliiniliste farmakokineetiliste koostoimeuuringute tulemuste kokkuvõtted</b>		
<b>Samaaegselt manustatav ravim</b>	<b>Samaaegselt manustatava ravimi kontsentratsioon<sup>a</sup></b>	<b>Topiramaadi kontsentratsioon<sup>a</sup></b>
Amitriptüliin	↔ nortriptüliini metaboliidi $C_{max}$ ja AUC 20% suurenemine	NS
Dihüdroergotamiin (suukaudne või subkutaanne)	↔	↔
Haloperidool	↔ redutseeritud metaboliidi AUC 31% suurenemine	NS
Propranolool	↔ 4-OH propranolooli (TPM 50 mg iga 12 tunni järel) $C_{max}$ -i 17% suurenemine	$C_{max}$ -i 9% ja 16% suurenemine, AUC 9% ja 17% suurenemine (vastavalt 40 ja 80 mg propranolooli iga 12 tunni järel)
Sumatriptaan (suukaudne või subkutaanne)	↔	NS
Pisotifeen	↔	↔
Diltiaseem	diltiaseemi AUC 25% langus ja DEA 18% langus ja ↔ DEM-ile*	AUC 20% suurenemine

Venlafaksiin	↔	↔
Flunarisiin	AUC 16% suurenemine (TPM 50 mg iga 12 tunni järel) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> = % väärtused on ravi keskmise C<sub>max</sub>-i või AUC muutused võrreldes monoterapiaga

↔ = Toime lähteravimi C<sub>max</sub>-ile ja AUC-le puudub (≤ 15% muutus)

NS = Pole uuritud (*not studied*)

\*DEA = desatsetüüldiltiaseem, DEM = N-demetüüldiltiaseem

<sup>b</sup> = flunarisiini AUC suurenes 14% patsientidel, kes kasutasid ainult flunarisiini. Tase võis suureneeda tasakaalukontsentratsiooni saavutamise ajal tekkinud akumulatsioonide tõttu.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Topiramaat oli hiirtele, rottidele ja küülikutele teratogeenne. Rottidel läbib topiramaat platsentaarbarjääri.

Ühendkuningriigi rasedusregistri ja Põhja-Ameerika epilepsiaavastaste ravimite (*North American Antiepileptic Drug*, NAAED) rasedusregistri andmed viitavad, et imikutel, kes olid eksponeeritud topiramaadile esimese trimestri jooksul, on suurem risk kaasasündinud väärarengute (nt kolju- ja näopiirkonna defektid, nagu huule-/suulaelõhe, hüpospaadia ja erinevate kehapiirkondade anomaaliad) tekkeks. NAAED rasedusregistri andmetest topiramaadi monoterapiaga koostisega, et suurte kaasasündinud väärarendite esinemissagedus oli ligikaudu 3 korda suurem võrreldes kontrollgrupiga, millesse kuulunud patsiendid ei võtnud epilepsiaavastaste ravimeid. Lisaks esines topiramaatravi järgselt kontrollgrupiga võrreldes sagedamini madalat sünnikaalu (<2500 grammi).

Lisaks näitavad nendest registritest ja teistest uuringutest saadud andmed, et võrreldes monoterapiaga võib teratogeense toime risk olla suurem epilepsiaavastaste ravimite kasutamisel kombinatsioonravis.

Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada sobivat rasestumisvastast vahendit ja kaaluda teisi ravivõimalusi.

### *Epilepsia näidustus*

Topiramaati tohib raseduse ajal välja kirjutada pärast naise täielikku informeerimist kontrollimata epilepsia teadaolevatest riskidest rasedusele ja ravimi potentsiaalsetest riskidest lootele.

### *Migreeni profülaktika näidustus*

Topiramaat on vastunäidustatud raseduse korral ja fertiilses eas naistele, kui ei kasutata efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

### Imetamine

Loomkatsetes on näidatud, et topiramaat eritub piima. Topiramaadi eritumist inimese rinnapiima ei ole kontrollitud uuringutes hinnatud. Piiratud tähelepanekud patsientidel viitavad topiramaadi ulatuslikule eritumisele rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad inimese rinnapiima, tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/hoiduda topiramaatravist, võttes arvesse ravimi tähtsust emale (vt lõik 4.4).

### Fertiilsus

Loomkatsed ei näidanud topiramaadi kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Topiramaadi toimet inimese fertiilsusele ei ole tõestatud.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Topiramaadil on kerge kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Topiramaat toimib kesknärvisüsteemi ja võib põhjustada unisust, pearinglust või teisi kesknärvisüsteemiga seotud sümptomeid. Samuti võib see põhjustada nägemishäireid ja/või hägust nägemist. Need kõrvaltoimed võivad olla ohtlikud sõiduki juhtimisel või masinatega töötamisel, eriti seni, kuni konkreetsel patsiendil pole välja kujunenud kogemust ravimiga.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Topiramaadi ohutust hinnati kliiniliste uuringute andmebaasi alusel, kuhu olid kantud 4111 patsiendi andmed (kellest 3182 said topiramaati ja 929 platseebot), kes osalesid 20 topeltpimedas uuringus ning 2847 patsiendi andmed, kes osalesid 34 avatud uuringus, kus topiramaati kasutati täiendava ravimina kas primaarsete generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide, osalise krampide, Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampide raviks või monoterapiiana esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia raviks või migreeni profülaktikaks. Enamik ilmnenud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt (näidatud märgiga “\*”) täheldatud kõrvaltoimed on esinemissageduse alusel järjestatud Tabelis 1. Esinemissagedused jaotuvad järgmiselt:

Väga sage	≥1/10
Sage	≥1/100 kuni <1/10
Aeg-ajalt	≥1/1000 kuni <1/100
Harv	≥1/10000 kuni <1/1000
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kõige sagedasemate kõrvaltoimete (esinemissagedus oli võrreldes platseeboga >5% vähemalt ühel näidustusel topiramaadi topeltpimedates kontrollitud uuringutes) hulka kuuluvad: anoreksia, söögiisu vähenemine, bradüfreenia, depressioon, ekspressiivne kõnehäire, unetus, koordinatsioonihäired, tähelepanuhäired, pearinglus, düsartria, düsgeusia, hüpoesteesia, letargia, mäluhäired, nüstagmid, paresteesia, unisus, treemor, kahelinägemine, nägemise hägustumine, kõhulahtisus, iiveldus, väsimus, ärrituvus ja kehakaalu langus.

Tabel 1: Topiramaadi kõrvaltoimed					
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüingit*				
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, eosinofiilia	Neutropeenia*	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus			Allergiline turse*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isutus, vähenenud söögiisu	Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, suurenenud söögiisu, polüdipsia	Hüperkloreemiline atsidoos	
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Bradüfreenia, insomnia, ekspressiivne kõnehäire, ärevus, segasusseisund, düsorienteeritus, agressiivsus, meeleolumuutused,	Suitsiidimõtted, suitsiidikatse, hallutsinatsioonid, psühhootiline häire, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, apaatia,	Mania, paanikahäire, meeleheite tunne*, hüpomania	

		<p>agiteeritus, meeolu kõikumised, masendustunne, viha, ebatavaline käitumine</p>	<p>spontaanse kõne puudumine, unehäire, afektilabiilsus, libiido vähenemine, rahus, nutmine, düsfeemia, eufooriline meeleolu, paranoia, perseveratsioon, paanikahoog, pisaravalmidus, lugemishäire, esialgne unetus, lame afekt, mõtlemishäired, libiido kadumine, tuimus, keskmine unetus, ärrituvus, varahommikune ärkamine, paanikareaktsioon, kõrgenenud meeleolu</p>		
<p>Närvistüsteemi häired</p>	<p>Paresteesia, somniaolentsus, peeringlus</p>	<p>Tähelepanuhäire, mälu kahjustus, amneesia, kognitiivne häire, vaimne kahjustus, psühhomotoorsete oskuste kahjustus, krambid, koordinatsioonihäi- red, treemor, letargia, hüpoesteesia, nüstagn, düsgeusia, tasakaaluhäired, düsartria, pingutustreemor, sedatsioon</p>	<p>Teadvustaseme vähenemine, <i>grand mal</i> krambid, nägemisvälja defekt, komplekssed partiaalsed krambihood, kõnehäired, psühhomotoorne hüperaktiivsus, minestamine, tundlikkushäired, liigne süljeeritus, hüpersomnia, afaasia, korduv kõne, hüpokineesia, düskineesia, posturaalne peeringlus, une halb kvaliteet, põletustunne, tundlikkuse kadu, parosmia, väikeaju sündroom, düsesteesia, hüpogeusia, stuupor, kohmakus, aurad, ageusia, düsgraafia, düsfaasia, perifeerne neuropaatia, minestuseelne seisund, düstoonia,</p>	<p>Apraksia, ööpäevarütmilise unehäired, hüperesteesia, hüposmia, anosmia, esialgne treemor, akineesia, stiimulitele mittereageerimine</p>	

			kiheluse tunne		
Silma kahjustused		Hägune nägemine, kahelinägemine, nägemishäired	Nägemisteravuse vähenemine, skotoom, müopia*, ebaharilik tunne silmas*, kuivsilmsus, fotofobia, blefarospasm, pisaraerituse suurenemine, fotopsia, müdriaas, presbüopia	Ühepoolne pimedus, mööduv pimedus, glaukoom, akommodatsiooni häired, nägemissügavuse tunnetuse muutus, sätendav skotoom, silmalaugude turse*, kanapimedus, amblyopia	Suletudnurga glaukoom*, makulopaatia*, silma liigutuste häired*, konjunktiiviturse*
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus, tinnitus, kõrvavalu	Kurtus, ühepoolne kurtus, neurosensorne kurtus, ebamugavustunne kõrvas, kuulmiskahjustus		
Südame häired			Bradükardia, siinusbradükardia, palpitatsioonid		
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, kuumahood	Raynaud fenomen	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe, ninaverejooks, ninakinnisus, nohu, köha*	Pingutusest tingitud düspnoe, paranasaalsete siinuste hüpersekretsioon, düsfoonia		
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhulahtisus	Oksendamine, kõhukinnisus, valu ülakõhus, düspepsia, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne maos, suuõõne paresteesia, gastriit, ebamugavustunne kõhus	Pankreatiit, meteorism, gastroösofageaalne reflukshaigus, valu alakõhus, suuõõne hüpoesteesia, igemete veritsemine, kõhupuhitus, epigastriaalne ebamugavustunne, hellus kõhupiirkonnas, liigne süljeeritus, valu suuõõnes, ebameeldiva lõhnaga hingeõhk, glossodüünia		
Maksa ja sapiteede häired				Hepatiit, maksapuudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, lööve, kihelus	Anhidroos, näopiirkonna hüpoesteesia, urtikaaria, erüteem, üldine kihelus, makulaarne lööve, naha värvuse	Stevensi-Johnsoni sündroom*, multiformne erüteem*, ebaharilik naha lõhn, periorbitaalne	Toksiline epidermise nekrolüüs*



- Siinusbradükardia
- Halb enesetunne
- Kõnnakuhäired.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati topeltpimedates kontrolluuringutes lastel, kuid mitte täiskasvanutel:

- Eosinofiilia
- Psühhomotoorne hüperaktiivsus
- Peapööritus
- Oksendamine
- Hüpertermia
- Pürektsia
- Õppimisraskused.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Nähud ja sümptomid

On kirjeldatud topiramaadi üleannustamise juhte. Üleannustamise nähtudeks ja sümptomiteks olid krambid, uimasus, kõnehäired, hägune nägemine, kahelinägemine, vaimsed häired, letargia, koordinatsioonihäired, stuupor, hüpotensioon, kõhuvalu, agiteeritus, pearinglus ja depressioon. Enamikel juhtudel ei olnud kliinilised tagajärjed rasked, kuid on teatatud surmajuhtudest pärast mitme ravimi, sh topiramaadi, samaaegset üleannustamist.

Topiramaadi üleannustamine võib põhjustada rasket metaboolset atsidoosi (vt lõik 4.4).

#### Ravi

Juhul, kui tabletid võeti sisse hiljuti, tuleb topiramaadi ägeda üleannustamise korral teha kas maoloputus või kutsuda esile oksendamine. Aktiveeritud süsi adsorbeerib *in vitro* topiramaati. Ravitaktika peaks olema adekvaatselt toetav ja patsiendile tuleks manustada piisavalt vedelikku. On näidatud, et topiramaati saab organismist edukalt eemaldada hemodialüüsiga.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, teised epilepsiavastased ained,  
ATC-kood: N03AX11

Topiramaat on klassifitseeritud kui sulfamaat-asendatud monosahhariid. Topiramaadi krambivastase ja migreeni ennetava toime täpne mehhanism ei ole teada. Elektrofüsioloogilistes ja biokeemilistes uuringutes neuronite rakukultuuridel on kindlaks tehtud kolm omadust, mis võivad olla olulised topiramaadi epilepsiavastases toimes.

Topiramaat vähendab ajast sõltuvalt püsivalt depolariseerivate neuronite aktsioonipotentsiaalide genereerimise sagedust, mis viitab voltaaz-sõltuvate Na<sup>+</sup>-kanalite blokeerimisele. Lisaks võimendab topiramaat gamma-aminovõihappe (GABA) aktiveerivat toimet GABA<sub>A</sub>-retseptoritesse ja stimuleerib

GABA omadust indutseerida klooriioonide sissevoolu neuronitesse, mis lubab arvata, et topiramaat potentseerib selle inhibeeriva neuromediaatori toimet.

Flumaseeniil (bensodiasepiini antagonist) ei blokeerinud topiramaadi toimet GABA<sub>A</sub>-retseptoritesse, samuti ei suurendanud topiramaat ioonkanalite avatuse kestust, mis eristab topiramaati barbituraatidest, mis moduleerivad GABA<sub>A</sub>-retseptoreid.

Kuna topiramaadi epilepsiavastane toime erineb märkimisväärselt bensodiasepiinide toimest, võimaldab see moduleerida bensodiasepiinide suhtes resistentset GABA<sub>A</sub>-retseptori alatüüpi. Lisaks pärsib topiramaat kainaadi toimet aktiveerida stimuleeriva aminohappe (glutamaadi) retseptori alatüüpi kainaat/AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hüdrosü-5-metüülisoksasool-4-propioonhape), kuid samas puudub tal toime N-metüül-D-aspartaat (NMDA) aktiivsusele NMDA retseptori alatüübis. Need topiramaadi toimed olid kontsentratsioonist sõltuvad (vahemikus 1 mikroM...200 mikroM), minimaalset toimet täheldati kontsentratsiooni 1 mikroM...10 mikroM juures.

Lisaks inhibeerib topiramaat karboanhüdraasi mõnda isoensüümi. See farmakoloogiline toime on palju nõrgem kui atsetasolamiidil, tuntud karboanhüdraasi inhibiitoril, samuti ei ole see mehhanism topiramaadi epilepsiavastase toime põhikomponent.

Loomkatsetes näidati topiramaadil krambivastast toimet rottide ja hiirte maksimaalse elektrišoki krambi (*maximal electroshock seizure (MES)*) testides ja tõhusat toimet näriliste epilepsiamudelitel, mis hõlmavad toonilisi ja *absence*-tüüpi krambihoogusid spontaanselt epileptilistel rottidel (SER) ning rottidel *amygdala* stimulatsioonist või aju globaalsest isheemiast indutseeritud toonilisi ja kloonilisi krambihoogusid. Topiramaat omab vaid nõrka toimet kloonilistele krampidele, mis on indutseeritud GABA<sub>A</sub>-retseptori antagonisti pentüleen-tetrasooli poolt.

Uuringutes hiirtel, kus kasutati topiramaati koos karbamasepiini või fenobarbitaaliga, ilmnes sünergistlik krambivastane toime, samas koos fenütoiiniga avaldus aditiivne krambivastane toime. Hästi kontrollitud täiendavates uuringutes ei leitud seost topiramaadi plasmakontsentratsiooni ja tema kliinilise efektiivsuse vahel. Ei ole näidatud, et inimestel esineks selle ravimi suhtes tolerantsust.

### Absaans-tüüpi krambid

4...11-aastastel lastel viidi läbi kaks väikest ühe haruga uuringut (CAPSS-326 ja TOPAMAT-ABS-001). Enne uuringute varajast lõpetamist ravitulemuse puudumise tõttu jõudis ühes uuringus osaleda 5 last ja teises 12 last. Uuringutes kasutatud annused olid järgmised: kuni ligikaudu 12 mg/kg uuringus TOPAMAT-ABS-001 ja maksimaalselt kuni annuseni alla 9 mg/kg ööpäevas või 400 mg ööpäevas uuringus CAPSS-326. Need uuringud ei anna piisavat alust teha mingeid järeldusi ravimi ohutuse või efektiivsuse kohta laste vanuserühmas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Õhukese polümeerikattega tabletid ja kõvakapslid on bioekvivalentsed.

Teiste epilepsiavastaste ravimitega võrreldes iseloomustab topiramaati pikk plasma poolväärtusaeg, lineaarne farmakokineetika, eritumine valdavalt neerude kaudu, vähene seonduvus plasmavalkudega ja kliiniliselt oluliste aktiivsete metaboliitide puudumine.

Topiramaat ei ole tugev ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerija, seda võib manustada söögiaegadest sõltumatult ning topiramaadi plasmakontsentratsiooni rutiinne jälgimine pole vajalik. Kliinilistes uuringutes pole ilmnenud järjekindlat seost topiramaadi plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse või kõrvaltoimete esinemise vahel.

## Imendumine

Topiramaat imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Pärast 100 mg topiramaadi suukaudset manustamist tervetele isikutele saabus keskmine plasmakontsentratsiooni maksimum ( $C_{\max}$  – 1,5 mikrogrammi/ml) 2 kuni 3 tunni ( $T_{\max}$ ) jooksul.

Vastavalt radioaktiivsuse mõõtmisele uriinis, imendus pärast 100 mg  $^{14}\text{C}$ -topiramaadi suukaudset manustamist vähemalt 81% annusest. Toit ei avaldanud topiramaadi biosaadavusele kliiniliselt olulist mõju.

## Jaotumine

Topiramaadi seonduvus plasmavalkudega on üldiselt 13 kuni 17%. On leitud, et topiramaat seondub väikeses ulatuses erütrotsüütide(ga)(le), pärast seda, kui on saavutatud plasmakontsentratsioon 4 mikrogrammi/ml. Jaotusruumala oli pöördvõrdeline annuse suurusega. Keskmine näiv jaotusruumala oli 0,80 kuni 0,55 l/kg pärast ühekordse annuse 100 kuni 1200 mg manustamist. On täheldatud, et jaotusruumala sõltub soost ja on naistel ligikaudu 50% võrra madalam kui meestel. Seda seletati sellega, et naissoost patsientide organismis on rasvkudet rohkem ja kliinilist mõju sellel ei ole.

## Biotransformatsioon

Uuringus tervete vabatahtlikega metaboliseerus topiramaat vähesel määral (~20%). Patsientidel, kes said samaaegselt maksaensüüme indutseerivaid epilepsiavastaseid ravimeid, metaboliseerus ravim kuni 50% ulatuses. Inimese plasmas, uriinis ja väljaheidetes on isoleeritud, kirjeldatud ja tuvastatud 6 metaboliiti, mis on organismis moodustunud hüdroksüülimise, hüdrolüüsi ja glükuroniseerimise teel. Iga metaboliit esindab vähem kui 3% pärast  $^{14}\text{C}$ -topiramaadi manustamist täheldatud radioaktiivsusest. Kahe metaboliidi uurimisel, mis säilitasid kõige enam topiramaadi struktuuri, leiti, et nende krambivastane toime on minimaalne või puudub.

## Eritumine

Inimestel erituvad nii topiramaat (muutumatu kujul) kui tema metaboliidid põhiliselt neerude kaudu (vähemalt 81% annusest). Ligikaudu 66% manustatud  $^{14}\text{C}$ -topiramaadist eritus muutumatu kujul uriiniga nelja päeva jooksul. Pärast 50 mg ja 100 mg topiramaadi manustamist kaks korda ööpäevas oli ravimi keskmine kliirens vastavalt 18 ml/min ja 17 ml/min. On andmeid topiramaadi tubulaarse reabsorptsiooni kohta neerudes. Seda kinnitavad uuringud rottidel, kus topiramaadi koosmanustamisel probenetsiidiga täheldati olulist topiramaadi renaalse kliirensi suurenemist. Inimestel on plasmakliirens pärast ravimi suukaudset manustamist ligikaudu 20 kuni 30 ml/min.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Topiramaadi plasmakontsentratsioonide varieeruvus indiviiditi on väike ja seetõttu on tema farmakokineetika ette ennustatav. Topiramaadi farmakokineetika on lineaarne, kontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes tervetel vabatahtlikel annusest sõltuvalt (ühekordse 100 kuni 400 mg suukaudse annuse juures), kusjuures plasma kliirens on konstantne. Normaalse neerufunktsiooni korral saavutatakse ravimi tasakaalukontsentratsioon plasmas 4 kuni 8 päeva jooksul. Tervetel isikutel oli pärast mitmekordset topiramaadi 100 mg suukaudsete annuste manustamist kaks korda ööpäevas keskmine  $C_{\max}$  6,76 mikrogrammi/ml. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas pärast mitmekordset 50 mg ja 100 mg topiramaadi manustamist kaks korda ööpäevas oli ligikaudu 21 tundi.

Kasutamine koos teiste epilepsiavastaste ravimitega

Samaaegne mitmekordne topiramaadi (100 kuni 400 mg kaks korda ööpäevas) ja fenütoiini või karbamasepiini manustamine viis topiramaadi plasmakontsentratsiooni annusest sõltuva suurenemiseni.

### Neerukahjustus

Topiramaadi plasma ja renaalne kliirens aeglustub mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens  $\leq 70$  ml/min). Selle tulemusena võib neerukahjustusega patsientidel oodata topiramaadi kõrgemaid tasakaalukontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lisaks kulub neerukahjustusega patsientidel iga annuse puhul püsikontsentratsiooni saabumiseni kauem aega. Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatavad poole väiksemad alg- ja säilitusannused.

Topiramaat on plasmast efektiivselt hemodialüüsi teel eemaldatav. Pikemaajaline hemodialüüs võib vähendada topiramaadi sisaldust plasmas allapoole taset, mis on vajalik krambivastase toime säilimiseks. Topiramaadi kontsentratsiooni järsu vähenemise vältimiseks plasmas hemodialüüsi ajal võib olla vajalik täiendav topiramaadi annus. Konkreetse annuse kohandamisel tuleb arvestada 1) dialüüsi kestusega, 2) kasutatava dialüüsisüsteemi kliirensi kiirusega ja 3) topiramaadi efektiivse renaalse kliirensiga dialüüsi saaval patsiendil.

### Maksakahjustus

Topiramaadi plasmakliirens vähenes mõõduka kuni raske maksakahjustuse korral keskmiselt 26%. Seetõttu tuleb maksakahjustusega patsientidele topiramaati manustada ettevaatusega.

### Eakad

Eakatel patsientidel, kes neeruhaigusi ei põe, topiramaadi kliirens aeglustunud ei ole.

### Lapsed (farmakokineetika kuni 12-aastastel lastel)

Sarnaselt täiskasvanutega on ka lastel topiramaadi farmakokineetika täiendava ravi puhul lineaarne, tasakaalukontsentratsioonid plasmas suurenevad proportsionaalselt manustatud annustega ning kliirens ei sõltu annusest. Lastel on topiramaadi kliirens aga kiirem ja ravimi poolväärtusaeg lühem kui täiskasvanutel. Seega, topiramaadi plasmakontsentratsioon lastel võib samade mg/kg annuste korral olla madalam kui täiskasvanutel. Sarnaselt täiskasvanutega vähendavad maksaensüüme indutseerivad epilepsiavastased ravimid topiramaadi tasakaalukontsentratsiooni plasmas.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Vaatamata toksilisusele emas- ja isasloomale nii väikeses annuses nagu 8 mg/kg ööpäevas ei täheldatud mittekliinilistes fertiilsuse uuringutes isastel ja emastel rottidel toimet fertiilsusele annustega kuni 100 mg/kg ööpäevas.

Prekliinilistes uuringutes on näidatud topiramaadi teratogeenset toimet uuritud liikidel (hiired, rotid ja küülikud). 500 mg/kg ööpäevas saanud hiirtel vähenes loote kaal ja skeleti luustumine vastavuses toksilisusega emasloomale. Loote väärarengute üldarv hiirtel suurenes kõigis ravimigruppides (20, 100 ja 500 mg/kg ööpäevas).

Annuse 20 mg/kg ööpäevas kasutamisel täheldati rottidel annusest sõltuvat toksilisust emasloomale ja embrüo/fetaalset toksilisust (vähenenud loote kaal ja/või skeleti luustumishäired), millele lisandusid teratogeensed toimed (jäsemete ja varvaste defektid) 400 mg/kg ööpäevas või suurema annuse kasutamisel. Küülikutel täheldati annusest sõltuvat toksilisust emasloomale annuse 10 mg/kg ööpäevas kasutamisel, millele lisandus embrüo/fetaalne toksilisus (suurenenud letaalsus) annuse 35 mg/kg ööpäevas kasutamisel ja teratogeensed toimed (roieta ja lülisamba väärarengud) annuse 120 mg/kg ööpäevas kasutamisel.

Rottidel ja küülikutel täheldatud teratogeensed toimed olid sarnased karboanhüdraasi inhibiitorite puhul täheldatutega, mis ei seostu inimeste väärarengutega. Toimet kasvule näitas ka väiksem kaal sündimisel ja laktatsiooni jooksul nendel rotipoegadel, kelle emad said gestatsiooni ja laktatsiooni ajal topiramaati annuses 20 või 100 mg/kg ööpäevas. Rottidel läbib topiramaat platsentaarbarjääri.

Topiramaadi igapäevane suukaudne manustamine imiku-, lapse- ja noorukieale vastaval arenguperioodil annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas põhjustas noortel rottidel toksilisust, mis sarnanes täiskasvanud rottidel täheldatuga (vähenenud toidutarbimine koos vähenenud kaaluibega, tsentrolobulaarne hepatotsellulaarne hüpertroofia). Pikkade toruluude (tibia) kasvule või luu (femur) tihedusele, võõrutuseelsele ja reproduktiivsele arengule, neuroloogilisele arengule (sh mälu ja õpivõime hindamised), paaritumisele ja fertiilsusele või hüsterotoomia näitajatele asjakohast toimet ei avaldunud.

*In vitro* ja *in vivo* mutageensuskatsete seerias ei näidanud topiramaat genotoksilist potentsiaali.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Preželatiniseeritud maisitärklis  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

OPADRY® Valge, Kollane, Roosa<sup>1</sup>, karnaubavaha

<sup>1</sup> OPADRY® sisaldab:

Hüpromelloos  
Makrogool  
Polüsorbaat 80  
ja värvainetena titaandioksiidi E171 (kõik tugevused), kollast raudoksiidi E172 (50 ja 100 mg) ja punast raudoksiidi E172 (200 mg).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida tabletid originaalpakendis (blistris või pudelis), niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna, et kaitsta tablette niiskuse eest.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatu plastikpudel avamiskindla korgiga, mis sisaldab 20, 28, 30, 50, 56, 60 või 100 tabletti; mitmikpakend (kimp), mis sisaldab 200 (2 x 100) tabletti. Igas pudelis on kuivatusaine pakike, mida ei tohi alla neelata.

Blisterpakend alumiinium/alumiiniumfooliumist ribadena. Pakendis on 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60 või 100 tabletti; mitmikpakend (kimp), mis sisaldab 200 (2 x 100) tabletti. Üksikud blisterribad (alu/alu) on pakendatud kartongkarpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

TOPAMAX, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid - 314500  
TOPAMAX, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid - 314300  
TOPAMAX, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid - 314400  
TOPAMAX, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid - 314100

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015**