

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topiramate Orion, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Topiramate Orion, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Topiramate Orion, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Topiramate Orion, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Topiramate Orion, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg topiramaati.
Abiaine:
Laktoos 20,09 mg tabletis.

Topiramate Orion, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg topiramaati.
Abiaine:
Laktoos 40,19 mg tabletis.

Topiramate Orion, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg topiramaati.
Abiaine:
Laktoos 80,37 mg tabletis.

Topiramate Orion, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg topiramaati.
Abiaine:
Laktoos 58,62 mg tabletis.

INN. *Topiramatum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Topiramate Orion, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Valge ümar kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, ühel küljel märgistus 'E' ja teisele küljel '22'.

Topiramate Orion, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Helekollane ümar kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, ühel küljel märgistus 'E' ja teisel küljel '33'.

Topiramate Orion, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Tumekollane ümar kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, ühel küljel märgistus 'E' ja teisel küljel '23'.

Topiramate Orion, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Roosa ümar kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, ühel küljel märgistus 'E' ja teisel küljel '24'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Lisaravimina 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.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Üldine

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

Topiramate Orion on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena. On soovitatav, et õhukese polümeerikattega tablette ei poolitata ega purustata. Topiramate Orion'i võib võtta sõltumata söögiaegadest ja tablett tuleb ilma närimata alla neelata koos piisava hulga vedelikuga.

Kui ravi vajab madalamaid annuseid kui 25 mg, peaks kasutama teisi ravimpreparaate, mille toimeaineks on topiramaat.

Ravi optimeerimiseks Topiramate Orion'iga ei ole vaja jälgida topiramaadi kontsentratsioone plasmas. Harvadel juhtudel, topiramaadi kooskasutamisel fenütoiiniga, võib optimaalse kliinilise ravitulemuse saavutamiseks olla vajalik fenütoiini annuse kohandamine. Fenütoiini ja karbamasepiini lisamine Topiramate Orion adjuvant-ravile või kui lõpetatakse nende ravimite kooskasutamine, võib vajalik olla Topiramate Orion'i annuse kohandamine.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb krampe või epilepsiat või ka nendel, kellel neid ei esine, tuleb epilepsiaavastaste ravimite, sh topiramaadi annust vähendada järk-järgult, et minimeerida 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 monoteraapia

Üldine

Kui samaaegselt kasutatavate epilepsiaavastaste ravimite manustamine lõpetatakse, et minna üle topiramaadi monoteraapiale, tuleb arvestada selle mõjuga krampide kontrollile. Kui samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimi manustamise äkiline lõpetamine ei ole tingitud ohutuse kaalutlustest, soovitatakse ravim ära jätta järk-järgult, vähendades samaaegselt kasutatava epilepsiaavastase ravimi annust ligikaudu 1/3 võrra iga 2 nädala järel.

Kui katkestatakse ravi ensüüme indutseerivate ravimitega, suureneb topiramaadi sisaldus plasmas. Sõltuvalt ravivastusest võib olla vajalik topiramaadi annuse vähendamine.

Täiskasvanud

Annuse suuruse määramisel ja tiitrimisel tuleb lähtuda 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 jagatuna kaheks annuseks. Kui patsient sellist annuse suurendamise skeemi ei talu, võib annust suurendada väiksemate annuste kaupa või pikemate intervallide järel.

Täiskasvanutel on topiramaadi monoterapia 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 epilepsiavormidega patsiendid on talunud topiramaadi monoterapiat annustes 1000 mg ööpäevas. Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele, ilma kaasuva neeruhaiguseta.

Lapsed (üle 6-aasta vanused lapsed)

Laste puhul peab annuse ja tiitrimise sageduse määramisel 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 kaupa ööpäevas, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Kui laps sellist tiitrimise skeemi ei talu, võib annust suurendada väiksemate annuste kaupa või pikemate intervallide järel.

Soovituslik algannus topiramaadi monoterapia puhul üle 6-aastastel lastel on sõltuvalt ravivastusest 100 mg ööpäevas (see on ligikaudu 2,0 mg/kg/ööpäevas lastel vanuses 6...16 aastat).

Epilepsia adjuvantravi (partsiaalsed krambid, sekundaarse generaliseerumisega või ilma, primaarsed generaliseerunud toonilis-kloonilised krambid või Lennox-Gastaut' sündroomiga seonduvad krambid)

Täiskasvanud

Ravi alustatakse annusega 25...50 mg öhtuti esimese nädala jooksul. On teatatud ka madalamate algannuste kasutamisest, kuid seda ei ole süstemaatiliselt uuritud. Seejärel suurendatakse annust ühe- või kahe-nädalaste intervallide järel 25...50 mg kaupa ööpäevas ja manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Mõnedel patsientidel võib ravimi efektiivne toime saabuda ühekordse manustamisega ööpäevas.

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

Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele, ilma kaasuva neeruhaiguseta (vt lõik 4.4).

Lapsed (2-aastased ja vanemad lapsed)

Topiramaadi soovituslik ööpäevane annus adjuvantravina on ligikaudu 5...9 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks. Algannus peab olema 25 mg (või väiksem annus, vahemikus 1...3 mg/kg ööpäevas) öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel suurendatakse annust 1- või 2-nädalaste intervallide järel 1 kuni 3 mg/kg kaupa ööpäevas (manustatakse kaheks annuseks jagatuna), saavutamaks optimaalset kliinilist ravivastust.

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

Migreen

Täiskasvanud

Topiramaadi soovitatav ööpäevane koguanus migreeni profülaktikaks on 100 mg ööpäevas, mis manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Tiitrimist tuleb alustada annusega 25 mg öhtuti 1 nädala vältel. Annust tuleb suurendada 1-nädalaste intervallide järel 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

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

Topiramate Orion'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. Teadaoleva neerukahjustusega patsientidel võib plasma tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kuluda rohkem aega kõigi annuste puhul. Soovitatav on tavalist alg- ja säilitusannust poole võrra vähendada (vt lõik 5.2).

Kuna hemodialüüs eemaldab topiramaadi vereplasmast, tuleb lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele hemodialüüsi protseduuri päeval manustada täiendav Topiramate Orion'i annus, mis võrdub ligikaudu poolega ööpäevasest annusest. Täiendav annus manustatakse kahes osas hemodialüüsi protseduuri alustamisel ja lõpus. Täiendav annus võib varieeruda sõltuvalt kasutatavast dialüüsiaparatuurist (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

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

Eakad

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Migreeni profülaktika rasedatel ja fertiilses eas naistel, kui ei kasutata tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Topiramaadi kasutamisel on adekvaatne vedeliku tarbimine väga oluline, sest sellega saab 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

Seoses topiramaadi kasutamisega on kirjeldatud oligohüdroosi (vähenenud higistamine). Vähenenud higistamine ja hüpertermia (kehatemperatuuri tõus) võivad esineda enamasti väikestel lastel, kui ümbritseva keskkonna temperatuur on kõrge.

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 seda riski suurendab.

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

Neerukivitõbi

Mõnedel patsientidel, eriti kui neil on eelsoodumus neerukivitõve tekkeks, võib suurendada risk neerukivide ja sellega seotud nähtude ja sümptomite tekkeks, nt neerukoolik, neeruväli või valud nimmepiirkonnas.

Neerukivide tekke riskifaktoriteks on eelnev neerukivide esinemine patsiendil, perekondlik eelsoodumus ja hüperkaltsiuria. Mitte ükski neist riskifaktoritest ei võimalda usaldusväärselt ennustada neerukivide teket topiramaatravi ajal. Lisaks suurendab neerukivide formeerumise riski ka topiramaadi samaaegne kasutamine koos teiste neerukivitõve riski suurendavate ravimipreparaatidega .

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, alalõik „Neerukahjustus“.

Vähenenud maksafunktsioon

Maksakahjustuse korral peab topiramaadi manustamisel olema ettevaatlik, sest topiramaadi kliirens võib olla vähenenud.

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, hüperreemiat (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 nii kiire lõpetamine, kui raviarst seda võimalikuks peab, ja vastavad silma siserõhku alandavad meetmed. Nende meetmete abil õnnestub tavaliselt silma siserõhku alandada.

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

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

Metaboolne atsidoos

Topiramaatraviga seostatakse hüperkloreemilist, ilma anioonide vaheta, metaboolset atsidoosi (st seerumi bikarbonaatide sisalduse langus alla normi ilma respiratoorse alkaloosita). Seda seerumi bikarbonaatide sisalduse langust põhjustab topiramaadi neerude karboanhüdraasi inhibeeriv toime. Enamasti avaldub bikarbonaatide sisalduse langus ravi alguses, aga võib ilmned ka hiljem, ravi käigus. Bikarbonaatide sisalduse langus on enamasti kerge kuni mõõdukas (keskmine langus 4 mmol/l võrra annustega 100 mg ööpäevas täiskasvanutel ja ligikaudu 6 mg/kg/ ööpäevas lastel). Harvadel juhtudel on kirjeldatud bikarbonaatide sisalduse langust väärtusteni alla 10 mmol/l. Seisundid või ravimid, mis soodustavad atsidoosi teket (näiteks neeruhaigused, rasked hingamisteede haigused, epileptiline seisund, kõhulahtisus, operatsioon, ketokehade teket soodustav dieet või teatud ravimid) võivad soodustada topiramaadi bikarbonaatide sisaldust langetavat toimet.

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 ka täiskasvanutel süstemaatiliselt uuritud.

Sõltuvalt kaasuvatest seisunditest soovitatakse topiramaatravi käigus haiget vastavalt jälgida, sh määrata seerumi bikarbonaatide sisaldust. Kui tekivad metaboolsele atsidoosile viitavad nähud või sümptomid (nt Kussmaul'i sügav hingamine, düspnoe, anoreksia, iiveldus, oksendamine, ülemäärane väsimus, tahhükardia või arütmia), soovitatakse määrata seerumi bikarbonaatide sisaldus. Kui ravi käigus tekib ja jääb püsima 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 sellist ravi, mis on metaboolse atsidoosi riskiteguriks.

Kognitiivse funktsiooni häired

Kognitiivsed häired epilepsia korral on multifaktoriaalsed ja võivad olla tingitud kaasnevast etioloogiast, epilepsias või antiepileptilisest ravist. Kirjanduses on kirjeldatud kognitiivse funktsiooni häireid topiramaatravi olemisel täiskasvanutel, mis nõudis annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Kuid uuringud topiramaadiga ravitud laste kognitiivsete tulemuste osas on ebapiisavad ja selle mõju tuleb veel välja selgitada.

Toidulisandid

Mõnedel patsientidel võib topiramaatravi ajal esineda kehakaalu langus. Topiramaadiga ravitavaid patsiente on soovitatav kehakaalu languse suhtes jälgida. Kui patsiendi kehakaal topiramaatravi ajal väheneb, võib soovitada toidulisandeid või rohkemat söömist.

Laktoositalumatus

Topiramate Orion sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

NB! Tabletipurgis on niiskust imavat ainet sisaldav kotike, mida ei tohi alla neelata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Topiramate Orion'i mõju teistele epilepsiaavastastele ravimitele

Topiramate Orion'i lisamine teistele epilepsiaavastastele ravimitele (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, primidoon) ei mõjuta nende ravimite tasakaalukontsentratsioone plasmas, v.a erandjuhtudel, mil Topiramate Orion'i lisamine fenütoiinravile võib põhjustada fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusu. See võib olla tingitud spetsiifilise polümorfse isoensüümi (CYP2C19) pärssimisest. Seetõttu tuleb kõigil fenütoiinravi saavatel 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 tasakaalukontsentratsiooni 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, proguaaniil, omeprasool).

Teiste epilepsiavastaste ravimite mõju Topiramate Orion'ile

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

Samaaegselt kasutatav AED	AED kontsentratsioon	Topiramaadi kontsentratsioon
Fenütoiin	↔**	↓
Karbamasepiin	↔	↓
Valproehape	↔	↔
Lamotrigiin	↔	↔
Fenobarbitaal	↔	NS
Primidoon	↔	NS

↔ = toime plasmakontsentratsioonile puudub (muutus ≤ 15%)

** = plasmakontsentratsiooni tõus üksikutel 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 topiramaatravi foonil 12%. Selle muutuse kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud. Topiramate Orion'i lisamisel digoksiinravile või selle ärajätmisel tuleb hoolikalt kontrollida digoksiini taset seerumis.

KNS-i pärssivad ained

Topiramaadi kooskasutamist alkoholi või teiste KNS-i pärssivate ravimitega ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud. Topiramate Orion'i ei soovitata kasutada samaaegselt koos alkoholi või KNS-i pärssivate ravimitega.

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 tehtud.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Topiramaat annuses 50...200 mg ööpäevas ja suukaudse rasestumisvastase ravimi, mis sisaldab 1 mg noretindrooni (NET) ja 35 mikrogrammi etinüülöstradiooli (EE), kombinatsioon tervete vabatahtlikega läbiviidud farmakokineetilise koostoime uuringus, kus teisi ravimeid ei manustatud, ei mõjutanud statistiliselt oluliselt kummagi kontratseptiivi keskmist AUC'd. Teises uuringus, kus topiramaadi 200 mg, 400 mg ja 800 mg ööpäevaseid annuseid kasutati epilepsia patsientidel adjuvantravina kombinatsioonis valproehappega, täheldati statistiliselt olulist EE taseme vähenemist (vastavalt 18%, 21% ja 30%). Mõlemas uuringus ei mõjutanud topiramaat (annustes 50...200 mg ööpäevas tervetel vabatahtlikel ja 200...800 mg ööpäevas epilepsiahaigetel) oluliselt NET taset. Kuigi täheldati topiramaadi annusest sõltuvat toimet EE taseme langusele annuste juures 200...800 mg ööpäevas (epilepsiahaigetel), puudus ravimil märkimisväärne annusest sõltuv

toime EE tasemele annuste juures 50...200 mg ööpäevas (tervetel vabatahtlikel). Täheldatud koostoimete kliiniline tähendus ei ole teada. Topiramate Orion'i kooskasutamisel suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega tuleb arvestada rasestumisvastase toime vähenemise ja vaheveritsuste sagenemise võimalusega. Patsiendid, kes kasutavad östrogeeni 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 ilmnenud ravi ajal topiramaadiga annuses 200 mg ööpäevas mõju liitiumi farmakokineetikale, kuid suurendades topiramaadi annust kuni 600 milligrammini 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-hüdroksürisperidooniga) 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), täheldati kõrvaltoimeid 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 läbiviidud farmakokineetilise koostoime uuringus hinnati HCTZ (25 mg ööpäevas) ja topiramaadi (96 mg iga 12 tunni järel) tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat nimetatud ravimite manustamisel eraldi ja samaaegselt. Uuringu tulemused 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. Uuringu tulemused 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 Topiramate Orion-ravi alustamisel või lõpetamisel hoolikalt ning rutiinselt kontrollida patsientide diabeediravi adekvaatsust.

Pioglitason

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud 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. Topiramate Orion'i lisamisel pioglitasonravile või pioglitasoni lisamisel ravile Topiramate Orion'iga 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* hüdroksügliburiidi (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 Topiramate Orion suurendada neerukivitõve riski. Ravi ajal Topiramate Orion'iga 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 farmakokineetilisest koostoimest. Topiramaadi monoterapia korral või koosmanustamisel teiste epilepsiaavastaste 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 kasutavatel 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 näidatud, mis toimub esimeses tulbas toodud samaaegselt manustatud ravimi kontsentratsiooniga topiramaadi lisamisel raviskeemi. Kolmandas tulbas (topiramaadi kontsentratsioon) on näidatud, kuidas esimeses tulbas toodud ravimi samaaegne manustamine mõjutab topiramaadi plasmakontsentratsiooni.

Kokkuvõte täiendavate kliiniliste farmakokineetiliste koostoimeuuringute tulemustest

Samaaegselt manustatav ravim	Samaaegselt manustatava ravimi kontsentratsioon^a	Topiramaadi kontsentratsioon^a
Amitriptüliin	↔ nortriptüliini metaboliidi C_{max} ja AUC 20% suurenemine	NS
Dihüdroergotamiin (suukaudne ja 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 ja 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) b	↔

^a% väärtused on ravi keskmise C_{max}-i või AUC muutused võrreldes monoterapiaga

↔ = Toime lähteravimi C_{max}-ile ja AUC-le puudub (≤ 15% muutus)

NS = pole uuritud (*not studied*)

*DEA = desatsetüüldiltiaseem, DEM = N-demetüüldiltiaseem

^bFlunarisiini AUC suurenes 14% patsientidel, kes kasutasid ainult flunarisiini. Tase võis suurenedada tasakaalukontsentratsiooni saavutamise ajal tekkinud akumulatsioonist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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

Ühendkuningriigi rasedusregistri ja Põhja-Ameerika epilepsiaavastaste ravimite (*North American Anti-epileptic 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 kohta selgus, et suurte kaasasündinud väärarendite esinemissagedus oli ligikaudu 3 korda suurem võrreldes kontrollgrupiga, millesse kuulunud patsiendid ei võtnud epilepsiaavastaseid ravimeid. Lisaks esines topiramaatravi järgselt kontrollgrupiga võrreldes sagedamini madalat sünnikaalu (<2500 grammi).

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

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

Loomkatsed on näidanud, et topiramaat eritub piima. Topiramaadi eritumist inimese rinnapiima ei ole kontrollitud uuringutes hinnatud. Piiratud andmed patsientide kohta 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).

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).

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, kui 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, partsiaalsete krampide, Lennox-Gastaut' sündroomiga seotud krampide raviks või monoteraapiana esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia raviks või migreeni profülaktikaks. Enamik ilmnunud 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, eksspressiivne 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	Nasofarüngiit*				
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, eosinofiilia	Neutropeenia*	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus			Allergiline turse*, konjunktiiviturse*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia, söögiisu vähenemine	Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, söögiisu suurenemine, polüdipsia	Hüperkloreemiline atsidoos	

Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Bradüfreenia, unetus, ekspressiivne kõnehäire, ärevus, segasusseisund, desorientatsioon, agressiivsus, meeleolu muutus, agiteeritus, meeleolu kõikumine, meeleolu langus, viha, käitumishäired	Suitsiidimõtted, suitsiidikatsed, hallutsinatsioonid, psühhoosiline häire, kuulmishallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, apaatia, vähenenud spontaanne kõne, unehäired, meeleolu ebastabiilsus, libiido vähenemine, rahutus, nutmine, düsfeemia, eufooria, paranoia, perseveratsioon, paanikahoog, nutmine, lugemishäire, magamajäämisraskused, apaatia, ebaharilikud mõtted, libiido kadu, loidus, unetus keskfaasis, tähelepanematus, varajane ärkamine hommikul, paanika reaktsioon, meeleolu tõus	Mania, anorgasmia, paanikahäire, seksuaalse erutuse häired, meeleheite tunne*, ebaharilik orgasm, hüpomania, orgasmi tajumise vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Paresteesia, unisus, pearinglus	Tähelepanuhäired, mäluhäired, amneesia, kognitiivne häire, vaimsed häired, psühhomotoorsete funktsioonide kahjustus, tõmblused, koordineerimishäired, treemor, letargia, hüpoesteesia, nüstagmid, düsgeusia, tasakaaluhäired, düsartria, tahtlike liigutuste ajal ilmnev treemor, unisus	Teadvusehäired, <i>grand mal</i> -tüüpi krampid, nägemisvälja häired, kompleksed partsiaalsed krambihood, kõnehäired, psühhomotoorne hüperaktiivsus, minestamine, tundlikkuse häired, liigne süljeeritus, hüpersomnia, afaasia, korduv kõne, hüpokineesia, düskineesia, posturaalne pearinglus, une halb kvaliteet, põletustunne, tundlikkuse kadu, parosmia, väikeaju sündroom, düsesteesia, hüpogeusia, stuupor, kohmakus, aurad, ageusia, düsgraafia, düsfaasia, perifeerne neuropaatia, minestuseelne seisund, düstoonia, kiheluse tunne	Apraksia, ööpäevarütmi unehäired, hüperesteesia, hüposmia, anosmia, esialgne treemor, akineesia, stiimulitele mittereageerimine	
Silma kahjustused		Nägemise hägustumine, kahelinägemine, nägemishäired	Nägemisteravuse vähenemine, skotoom, müopia*, ebaharilik tunne silmas*, kuivsilmsus, fotofoobia, blefarospasm, pisaraerituse suurenemine, fotopsia, müdriaas, presbüopia	Ühepoolne pimedus, mööduv pimedus, glaukoom, kohanemishäired, nägemis-sügavuse tunnetuse muutus, sätendav skotoom, silmalauagude tursed*, kanapimedus, amblüopia	Suletud nurga glaukoom*, makulopaatia*, silma liigutuste häired*

Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus, tinnitus, kõrvavalu	Kurtus, ühepoolne kurtus, neurosensoorne kurtus, ebamugavustunne kõrvas, kuulmiskahjustus		
Südame häired			Bradükardia, siinusbradükardia, palpitatsioonid		
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, punastamine, kuumahood	Raynaud' sündroom	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe, ninaverejooks, ninakinnisus, nohu	Pingutusest tingitud düspnoe, paranasaalsete siinuste hüpersekretsioon, düsfoonia		Köha
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 veritus, kõhupuhitus, epigastriaalne ebamugavustunne, hellus kõhupiirkonnas, liigne süljeeritus, valu suuõõnes, halb hingeõhk, glossodüünia		
Maksa ja sapiteede häired				Hepatiit, maksa-puudulikkus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, lööve, kihelus	Anhidroos, näo hüpoesteesia, urtikaaria, erüteem, üldine kihelus, makulaarne lööve, nahavärvuse muutus, allergiline dermatiit, näo turse	Stevens-Johnsoni sündroom*, multiformne erüteem*, ebaharilik naha lõhn, periorbitaalne turse*, lokaalne urtikaaria	Toksiline epidermise nekroolüüs*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Liigesevalu, lihasspasmid, lihasvalu, lihastõmbused, lihastõrjus, rindkereseina valu	Liigeste tursed*, skeetilihaste kangus, küljvalu, lihaskõhvimus	Ebamugavustunne jäsemetes*	
Neerude ja kuseteede häired		Neerukivitõbi, pollakisuuria, düsuuria	Kusekivid, kusepidamatus, hematuuria, sage urineerimisvajadus, neerukoolikud, neeruvõlu	Kusejuhakivid, neerutuubulite atsidoos*	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Erektiivihäired, seksuaalfunktsiooni häired		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreeksia, asteenia, ärrituvus, kõnnakuhäired, ebaharilik enesetunne, halb enesetunne	Hüpertermia, janu, gripitaoline seisund*, uimasus, perifeerne külmatunne, purjusoleku tunne, närvilisus	Näoturse, kaltsinoos	

Uuringud	Kehakaalu langus	Kehakaalu tõus*	Kristallide esinemine uriinis, häired tandemkõnni testis, valgete vereliblede arvu vähenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus	Vere bikarbonaatide taseme langus	
Sotsiaalsed tingimused			Õpivõimetus		

* kõrvaltoimed, mida täheldati turuletulekujärgsetes spontaansetes raportites. Nende esinemissagedus arvatati välja kliinilistes uuringutes kogutud andmete alusel.

Lapsed

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati topeltpimedates kontrolluuringutes lastel sagedamini (≥ 2 korda) kui täiskasvanutel:

Vähenenud söögiisu
 Suurenenud söögiisu
 Hüperkloreemiline atsidoos
 Hüpokaleemia
 Ebatavaline käitumine
 Agressiivsus
 Apatia
 Uinumiskraskused
 Suitsiidimõtted
 Tähelepanuhäire
 Letargia
 Ööpäevarütmiga seotud unehäired
 Halb une kvaliteet
 Suurenenud pisaravool
 Siinusbradükardia
 Halb enesetunne
 Kõnnakuhäired

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati topeltpimedates kontrolluuringutes lastel, kuid mitte täiskasvanutel:

Eosinofiilia
 Psühhomotoorne hüperaktiivsus
 Peapööritus
 Oksendamine
 Hüpertermia
 Pürektsia
 Õppimiskraskused

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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: 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 voltaaž-sõltuvate Na⁺-kanalite blokeerimisele. Lisaks võimendab topiramaat gamma-aminovõihappe (GABA) aktiveerivat toimet GABA_A-retseptoritesse ja stimuleerib GABA omadust indutseerida klooriioonide sissevoolu neuronitesse, mis lubab arvata, et topiramaat potentsseerib selle inhibeeriva neuromediaatori toimet.

Flumaseeniil (bensodiasepiini antagonist) ei blokeerinud topiramaadi toimet GABA_A-retseptoritesse, samuti ei suurendanud topiramaat ionkanalite avatuse kestust, mis eristab topiramaati barbituraatidest, mis moduleerivad GABA_A-retseptoreid.

Kuna topiramaadi epilepsiavastane toime erineb märkimisväärselt bensodiasepiinide toimest, võimaldab see moduleerida bensodiasepiinide suhtes resistentset GABA_A-retseptori alatüüpi. Lisaks pärsib topiramaat kainaaadi toimet aktiveerida stimuleeriva aminohappe (glutamaadi) retseptori alatüüpi kainaat/AMPA (alfa-amino-3-hüdoksü-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 µM...200 µM), minimaalset toimet täheldati kontsentratsiooni 1 µM...10 µM juures.

Lisaks inhibeerib topiramaat karboanhüdraasi mõnda isoensüümi. See farmakoloogiline toime on palju nõrgem kui atseetasolamiidil, 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 seizures* - MES) testides ja tõhusat toimet näriliste epilepsiamudelitel, mis hõlmavad toonilisi ja absaans-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_A-retseptori antagonisti pentüleentetrasooli 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

Teiste epilepsiaavastaste 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 sõltumata ning topiramaadi plasmakontsentratsiooni rutiinne jälgimine pole vajalik. Kliinilistes uuringutes pole ilmnenu järjekindlat seost topiramaadi plasmakontsentratsiooni ja efektiivsuse või kõrvaltoimete esinemise vahel.

Imendumine

Topiramaat imendub seedetraktist kiiresti ja hästi. 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}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 epilepsiaavastaseid 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}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}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.

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 inimestel 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.

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

Topiramaadi plasma ja renaalne kliirens aeglustub neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens ≤ 70 ml/min) ning plasmakliirens väheneb lõppfaasis neeruhaiguse korral. Selle tulemusena võib neerukahjustusega patsientidel oodata topiramaadi kõrgemaid tasakaalukontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Topiramaat on plasmast efektiivselt hemodialüüsi teel eemaldatav.

Topiramaadi plasmakliirens on vähenenud keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral.

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

Lapsed (farmakokineetika kuni 12-aastastel lastel)

Ravimit täiendava ravina saavatel lastel, nagu täiskasvanud patsientidel, täheldati topiramaadil lineaarset farmakokineetikat, kus kliirens ning plasma tasakaalukontsentratsiooni tõus on proportsionaalses sõltuvuses annusest. Lastel täheldatakse siiski suuremat kliirensit ja lühemat poolväärtusaja möödumist. Järelikult topiramaadi plasmakontsentratsioon sama mg/kg annuse kohta võib lastel olla võrreldes täiskasvanutega väiksem. Sarnaselt täiskasvanutele põhjustavad maksaensüüme indutseerivad epilepsiavastased ravimid plasma tasakaalukontsentratsiooni vähenemist.

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:

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Preželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Polüsorbaat 80
Kollane raudoksiid (E172) (ainult 50 mg ja 100 mg)
Punane raudoksiid (E172) (ainult 200 mg)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30⁰C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge läbipaistmatu HDPE purk polüpropüleenist korgiga ja silikageel-desikanti sisaldava kotikesega.

Pakendis 60 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Topiramate Orion, 25 mg tabletid: 600808

Topiramate Orion, 50 mg tabletid: 600908
Topiramate Orion, 100 mg tabletid: 600708
Topiramate Orion, 200 mg tabletid: 601008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26/09/2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.12.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014