

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Topiramate Portfarma, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Topiramate Portfarma, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Topiramate Portfarma, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg, 50 mg või 100 mg topiramaati.  
INN. *Topiramatum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained:

*25 mg õhukese polümeerikattega tablett:* üks tablett sisaldab 0,4 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

*50 mg õhukese polümeerikattega tablett:* üks tablett sisaldab 0,4 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

*100 mg õhukese polümeerikattega tablett:* üks tablett sisaldab 0,05 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Topiramate Portfarma 25 mg on valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.  
Topiramate Portfarma 50 mg on kollane, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.  
Topiramate Portfarma 100 mg on oranž, piklik, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Epilepsia

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

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

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Üldine

Hoogude optimaalse kontrolli saavutamiseks nii täiskasvanutel kui lastel on soovitatav ravi alustada väikese annusega, millele järgneb annuse tiitrimine kuni efektiivse annuseni. Annus ja tiitrimiskiirus peavad lähtuma kliinilisest ravivastusest.

Topiramaat on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena. On soovitatav õhukese polümeerikattega tablette mitte katki teha.

Topiramaatravi optimeerimiseks pole vajalik kontrollida topiramaadi plasmakontsentratsiooni. Harvadel juhtudel, kui topiramaati manustatakse patsientidele, kes saavad ravi fenütoiiniga, võib olla vajalik annuse kohandamine optimaalse kliinilise ravivastuse saavutamiseks. Fenütoiini ja karbamasepiini lisamine topiramaadi adjuvantravile või sellest eemaldamine võib vajada topiramaadi annuse kohandamist.

Topiramaati võib võtta toidukordadest sõltumata.

Patsientidel, kelle anamneesis esineb krampe või epilepsiat või ka nendel, kellel neid ei esine, tuleb epilepsiavastaste 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 kuni 100 mg ning 25 kuni 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 kuni 8-nädalase perioodi jooksul.

## Epilepsia monoteeraapia

### *Üldine*

Kui samaaegselt kasutatavate epilepsiavastaste ravimite manustamine lõpetatakse, et minna üle topiramaadi monoteeraapiale, tuleb arvestada selle mõjuga krampide kontrollile. Kui samaaegselt kasutatava epilepsiavastase ravimi manustamise äkiline lõpetamine ei ole tingitud ohutuse kaalutlustest, soovitatakse ravim ära jätta järk-järgult, vähendades samaaegselt kasutatava epilepsiavastase 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*

Annus ja tiitrimiskiirus peavad lähtuma kliinilisest ravivastusest. Tiitrimist alustatakse annusega 25 mg öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel suurendatakse annust sammuga 25 või 50 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult, 1- või 2-nädalaste intervallidega. Kui patsient ei talu sellist tiitrimisrežiimi, võib kasutada väiksemaid annuse suurendamise samme või pikemaid annuse suurendamise vahelisi intervale.

Topiramaadi monoteeraapia soovitatav esialgne eesmärkannus täiskasvanutel on 100 kuni 200 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult. Maksimaalne soovitatav annus on 500 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult. Teatud patsiendid, kellel on raskesti kontrollitav epilepsia, on talunud topiramaadi monoteeraapiat annustes 1000 mg ööpäevas. Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele patsientidele, kaasuva neeruhaiguse puudumisel.

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

Annus ja tiitrimiskiirus peavad lähtuma kliinilisest ravivastusest. Üle 6-aastaste laste ravi peaks algama annusega 0,5 kuni 1 mg/kg öhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel suurendatakse annust sammuga 0,5 kuni 1 mg/kg/ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult, 1- või 2-nädalaste intervallidega. Kui laps ei talu sellist tiitrimisrežiimi, võib kasutada väiksemaid annuse suurendamise samme või pikemaid annuse suurendamise vahelisi intervale.

Topiramaadi monoteeraapia soovitatav esialgne eesmärkannus üle 6-aastastel lastel on 100 mg ööpäevas (see on ligikaudu 2,0 mg/kg/ööpäevas 6 kuni 16-aastastel lastel) olenevalt kliinilisest ravivastusest.

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

### *Täiskasvanud*

Ravi alustatakse annusega 25 kuni 50 mg öhtuti 1 nädala jooksul. On teatatud madalama algannuse kasutamisest, kuid seda pole uuritud süstemaatiliselt. Seejärel suurendatakse annust sammuga 25 kuni 50 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult, 1- või 2-nädalase intervalliga. Mõnel patsiendil saavutatakse toime ravimi manustamisega üks kord ööpäevas.

Kliinilise uuringu adjuvantravis oli madalaim toimiv annus 200 mg. Tavaline annus on 200 kuni 400 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult.

Need annustamissoovitused kehtivad kõigile täiskasvanutele, sh eakatele patsientidele, kaasuva neeruhaiguse puudumisel (vt lõik 4.4).

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

Topiramaadi soovitatav ööpäevane annus adjuvantravina on ligikaudu 5 kuni 9 mg/kg/ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks. Tiitrimist alustatakse annusega 25 mg (või vähem, nt 1 kuni 3 mg/kg/ööpäevas) õhtuti esimese nädala jooksul. Seejärel suurendatakse annust optimaalse kliinilise ravivastuse saavutamiseks 1- või 2-nädalaste intervallide järel sammuga 1 kuni 3 mg/kg/ööpäevas (manustatakse kaheks annuseks jagatuna).

Uuritud on annuseid kuni 30 mg/kg/ööpäevas ja need olid üldiselt hästi talutavad.

#### Migreen

##### *Täiskasvanud*

Topiramaadi soovitatav ööpäevane annus migreeni profülaktikaks on 100 mg ööpäevas, manustatuna kaheks annuseks jagatult. Tiitrimist alustatakse annusega 25 mg õhtuti 1 nädala jooksul. Seejärel suurendatakse annust sammuga 25 mg ööpäevas 1-nädalase intervalliga. Kui patsient ei talu seda tiitrimisrežiimi, võib kasutada pikemaid annuse suurendamise vahelisi intervalle.

Mõned patsiendid võivad saada abi koguannusest 50 mg ööpäevas. Patsiendid on saanud annuseid kuni 200 mg ööpäevas. Selline annus võib mõnele patsiendile kasulik olla, siiski on soovitatav rakendada ettevaatust kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu tõttu.

##### *Lapsed*

Väheste ohutus- ja efektiivsusandmete tõttu ei soovitata topiramaati lastele migreeni raviks või profülaktikaks.

#### Üldised topiramaadi annustamissoovitused patsientide eripopulatsioonidele

##### *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 patsientidel plasma tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kuluda rohkem aega. Soovitatav on tavalist alg- ja säilitusannust poole võrra vähendada (vt lõik 5.2).

Kuna topiramaat eemaldatakse organismist hemodialüüsiga, tuleb lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidele hemodialüüsi päevadel manustada topiramaadi lisaannus, mis on ligikaudu pool ööpäevasest annusest. Lisaannus tuleb manustada jagatud annustena hemodialüüsi protseduuri alguses ja lõpus. Lisaannuse suurus võib olla erinev kasutatavate dialüüsiseadmete omadustest lähtuvalt (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustus*

Topiramaati tuleb mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele manustada ettevaatlikult, kuna topiramaadi kliirens on langenud.

##### *Eakad patsiendid*

Eakad patsiendid, kelle neerufunktsioon on korras, ei vaja annuste kohandamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

*Migreeni profülaktikaks* raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Olukordades, kus topiramaatravi on vaja kiiresti katkestada, on soovitatav patsiendi asjakohane jälgimine (lisainfot 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.

Topiramaadi kasutamisel on väga tähtis piisav hüdratatsioon, kuna see aitab vältida neerukivide tekkimise riski (vt allpool). Lisaks võib see vähendada palavusega seotud kõrvaltoimete ohtu füüsilise tegevuse ajal ja soojas keskkonnas viibides (vt lõik 4.8).

#### *Oligohüdroos*

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

#### *Meeleoluhäired/ depressioon*

Topiramaadiga ravitud patsientidel on täheldatud depressiooni ja meeleoluhäirete esinemissageduse tõusu.

#### *Suitsiid/suitsiidimõtted*

Suitsiidimõtetest ja suitsidaalsest käitumisest on teatatud antiepileptiliste ravimitega ravitud patsientidel mitmete näidustuste korral. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud platseebokontrollitud uuringute meta-analüüs on näidanud veidi suurenenud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise riski. Selle riski mehhanism pole teada ja olemasolevad andmed ei välista suurenenud riski topiramaadi puhul.

Topeltpimedates kliinilistes uuringutes esines enesetapuga seotud nähte (*suicide related events - SREs*) (enesetapumõtted, enesetapukatsed 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 jälgida suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise suhtes ning kaaluda sobiva ravi rakendamist. Patsiente (ja patsientide hooldajaid) tuleb nõustada otsima meditsiinilist abi, kui peaksid tekkima suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise nähud.

#### *Nefrolitiaas*

Mõnedel patsientidel, eriti neil, kellel on soodumus nefrolitiaasi tekkimiseks, võib esineda suurem neerukivide ja sellega seotud sümptomite, nagu neerukoolik, neeruvälu või välu küljes, tekkimise risk.

Nefrolitiaasi riskifaktorite hulka kuuluvad eelnev neerukivide teke, nefrolitiaasi perekondlik anamnees ja hüperkaltsiuria. Ükski neist riskifaktoritest ei ennusta kindlalt neerukivide teket topiramaatravi ajal. Lisaks sellele võib esineda suurenenud risk patsientidel, kes võtavad teisi neerukivitõvega seotud ravimeid.

#### *Vähenenud neerufunktsioon*

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

#### *Vähenenud maksafunktsioon*

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

#### *Äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom*

Topiramaadi saavatel patsientidel on täheldatud ägedat müoopiat koos sekundaarse suletudnurga glaukoomiga. Sümptomid on ägedalt tekkinud nägemise ähmastumine ja/või silmavalu. Oftalmoloogiliste leidude hulka võivad kuuluda müoopia, silma eeskambri ahenemine, okulaarne hüperemia (punetus) ja silmasisese rõhu tõus koos või ilma müdriaasita. Selle sündroomi korral võib

esineda supratsiliaarne efusioon, mis põhjustab läätse ja iirise ettepoole nihkumist koos sekundaarse suletudnurga glaukoomiga. Sümptomid tekivad tüüpiliselt 1 kuu jooksul pärast topiramaatravi alustamist. Erinevalt primaarsest suletudnurga glaukoomist, mida alla 40-aastastel esineb harva, võib topiramaatraviga seotud sekundaarset suletudnurga glaukoomi esineda nii lastel kui täiskasvanutel. Ravi sisaldab topiramaadi manustamise katkestamist nii kiiresti kui kliiniliselt võimalik raviarsti otsusel ja vastavate meetmete rakendamist silma siserõhu alandamiseks. Need meetmed tavaliselt alandavad silma siserõhku.

Iga etioloogiaga kõrgeenenud silmasisene rõhk, mis on ravimata, võib kaasa tuua tõsiseid tagajärgi, k.a püsiv nägemiskaotus.

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

#### *Metaboolne atsidoos*

Hüperkloreemilist ilma anioonide vaheta metaboolset atsidoosi (st seerumi bikarbonaatide taseme langemine normist allapoole ilma respiratoorse alkaloosita) on seostatud topiramaatraviga. Selline seerumi bikarbonaatide taseme langus on põhjustatud topiramaadi inhibeerivast toimest neeru karboanhüdraasile. Üldiselt tekib bikarbonaatide taseme langus ravi alguses, kuigi seda võib esineda igal ajal ravi jooksul. Need alanemised on tavaliselt kerged kuni mõõdukad (keskmise langus 4 mmol/l annuse 100 mg ööpäevas juures täiskasvanutel ja ligikaudu 6 mg/kg/ööpäevas lastel). Harvadel juhtudel on väärtused langenud alla 10 mmol/l. Topiramaadi bikarbonaate alandavale toimele võivad kaasa aidata ka seisundid või ravimid, mis soodustavad atsidoosi teket (nagu neeruhaigus, rasked respiratoorsed häired, epileptiline staatus, kõhulahtisus, operatsioonid, ketogeenne dieet või teatud ravimid).

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

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

Sõltuvalt kaasuvatest seisunditest soovitatakse topiramaatravi ajal haiget vastavalt jälgida (sh määrata seerumi bikarbonaatide sisaldust). Kui patsiendil ilmnevad nähud või sümptomid (nt Kussmaul'i sügav hingamine, düspnoe, isutus, iiveldus, oksendamise, 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 esineda kehakaalu langust topiramaatravi ajal. Topiramaadi saavaid patsiente soovitatakse jälgida kehakaalu languse suhtes. Kui patsiendi kehakaal väheneb topiramaadi tarvitades, võib kaaluda toidulisandite kasutamist või toidu tarbimise suurendamist.

#### *Laktoosi talumatus*

Topiramate Portfarma 25 mg ja 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik haigus nagu galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Päikeseloojangukollane (E110)*

Topiramate Portfarma 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

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

##### Topiramaadi toime teistele antiepileptilistele ravimitele

Topiramaadi lisamine teistele antiepileptilistele ravimitele (fenütoiin, karbamasepiin, valproehape, fenobarbitaal, primidoon) ei oma toimet nende ravimite plasma tasakaalukontsentratsioonile, välja arvatud mõnedel patsientidel, kellel topiramaadi lisamine fenütoiinile võib suurendada fenütoiini plasmakontsentratsiooni. See toimub tõenäoliselt polümorfse spetsiifilise isoensüümi (CYP2C19) inhibeerimise tõttu. Seetõttu on soovitatav, et fenütoiini saavatel patsientidel, kellel on toksilisusega seotud kliinilised nähud või sümptomid, jälgitakse fenütoiini tasemeid.

Farmakokineetilise koostoime uuring epilepsiaga patsientidel näitas, et topiramaadi lisamine lamotrigiinile ei mõjutanud lamotrigiini plasma tasakaalukontsentratsiooni topiramaadi annuste puhul 100 kuni 400 mg ööpäevas. Lisaks ei muutunud topiramaadi plasma tasakaalukontsentratsioon lamotrigiinravi ajal või pärast selle lõpetamist (keskmine annus 327 mg ööpäevas).

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

##### Teiste antiepileptiliste ravimite toime topiramaadile

Fenütoiin ja karbamasepiin vähendavad topiramaadi plasmakontsentratsiooni. Fenütoiini või karbamasepiini lisamine topiramaatravile või nende ärajätmine võib vajada topiramaadi annuse kohandamist. Seda tuleb teha tiitrides vastavalt ravivastusele. Valproehappe lisamine või ärajätmine ei too kaasa kliiniliselt olulisi topiramaadi plasmakontsentratsioonide muutusi ja seega ei ole topiramaadi annuse kohandamine vajalik. Nende koostoimete tulemused on kokku võetud alljärgnevas tabelis:

Samaaegselt manustatud antiepileptikum	Antiepileptikumi kontsentratsioon	Topiramaadi kontsentratsioon
Fenütoiin	↔**	↓
Karbamasepiin (CBZ)	↔	↓
Valproehape	↔	↔
Lamotrigiin	↔	↔
Fenobarbitaal	↔	Ei ole uuritud
Primidoon	↔	Ei ole uuritud

↔ = plasmakontsentratsioonis pole muutusi (≤ 15% muutus)

\*\* = plasmakontsentratsiooni suurenemine üksikutel patsientidel

↓ = plasmakontsentratsiooni vähenemine

##### Koostoimed muude ravimitega

*Digoksiin:* digoksiini plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vähenes ühekordse annusega uuringus 12% samaaegse topiramaadi manustamise tõttu. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Kui digoksiinravi saavatel patsientidel lisatakse või jäetakse ära topiramaat, tuleb seerumi digoksiinitasemete rutiinsel jälgimisel olla väga tähelepanelik.

*KNS depressandid:* kliinilistes uuringutes samaaegset topiramaadi ja alkoholi või teiste KNS depressantide manustamist ei ole uuritud. Topiramaati ei ole soovitatav kasutada koos alkoholiga või teiste KNS depressantidega.

*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 preparaadid:* farmakokineetilise koostoime uuringus tervetel vabatahtlikel ei mõjutanud topiramaadi monoterapia annuses 50 kuni 200 mg ööpäevas suukaudse kontratseptiivi (1 mg noretindrooni (NET) ja 35 mikrogrammi etüüülöstradioli (EE) kombinatsioon) AUC-d. Teises uuringus, kus topiramaadi 200 mg, 400 mg ja 800 mg ööpäevaseid annuseid kasutati epilepsiaga patsientidel adjuvantravina kombinatsioonis valproehappega, täheldati statistiliselt olulist etüüülöstradioli 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 200...800 mg ööpäevas korral (epilepsiahaigetel), puudus topiramaadil märkimisväärne annusest sõltuv toime EE tasemele annuste 50...200 mg ööpäevas korral (tervetel vabatahtlikel). Täheldatud muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Samaaegselt suukaudseid kontratseptiive ja topiramaati võtvatel patsientidel tuleb arvestada rasestumisvastase toime vähenemise ja vaheveritsuste sagenemise võimalusega. Östrogeene sisaldavaid kontratseptiive võtvaid patsiente tuleb paluda, et nad teataksid igast muutusest oma menstruaaltsükli. Rasestumisvastane efektiivsus võib olla langenud isegi ilma veritsuse esinemiseta menstruaaltsükli vahel.

*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-hüdroksürisperidooni farmakokineetikas. Olulisi muutusi topiramaadi ega risperidooni kogu aktiivse fraktsiooni süsteemses ekspositsioonis ei esinenud. Kui topiramaat lisati olemasolevale risperidoonravile (1 kuni 6 mg ööpäevas), täheldati kõrvaltoimeid sagedamini kui enne topiramaadi (250 kuni 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 läbi viidud ravimite koostoime uuringus hinnati HCTZ-i (25 mg ööpäevas) ja topiramaadi (96 mg 2 korda ööpäevas) tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat eraldi ja koosmanustamisel. Selle uuringu tulemused näitavad, et topiramaadi  $C_{max}$  suurenes 27% ja AUC 29% võrra HCTZ lisamisel topiramaadile. Selle muutuse kliiniline tähtsus ei ole teada. HCTZ-i lisamine topiramaatravile võib vajada topiramaadi annuse kohandamist. Samaaegne topiramaadi manustamine ei mõjutanud oluliselt HCTZ-i tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat. Kliinilis-laboratoorsed tulemused näitasid seerumi kaaliumitaseme langust pärast

topiramaadi või HCTZ manustamist. See alanemine oli suurem kombineeritud HCTZ ja topiramaadi manustamisel.

*Metformiin:* tervetel vabatahtlikel läbi viidud ravimite koostoimete uuringus hinnati metformiini ja topiramaadi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat plasmas, kui metformiini manustati üksi või koos topiramaadiga. Selle uuringu tulemused näitasid, et koosmanustamisel topiramaadiga metformiini keskmine  $C_{max}$  ja keskmine  $AUC_{0-12h}$  suurenesid vastavalt 18% ja 25%, samas kui keskmine  $CL/F$  vähenes 20%. Topiramaat ei mõjutanud metformiini  $t_{max}$ . Topiramaadi toime kliiniline tähtsus metformiini farmakokineetikale ei ole selge. Topiramaadi suukaudne plasmakliirens tundub olevat vähenenud manustamisel koos metformiiniga. Kliirensi muutuse ulatus pole teada. Metformiini toime kliiniline tähtsus topiramaadi farmakokineetikale ei ole selge.

Kui metformiinravi saavatel patsientidel lisatakse või jäetakse ära topiramaat, tuleb nende diabeetilise seisundi adekvaatse kontrolli rutiinsel jälgimisel olla tähelepanelik.

*Pioglitason:* tervetel vabatahtlikel läbi viidud ravimite koostoime uuringus hinnati topiramaadi ja pioglitasoni tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikat, manustamisel eraldi ja koos. Täheledatai pioglitasoni  $AUC_{\tau,ss}$  15%-list vähenemist ilma  $C_{max,ss}$  muutuseta. See leid ei olnud statistiliselt oluline. Lisaks leiti aktiivse hüdroksümetaboliidi 13%-line  $C_{max,ss}$  vähenemine ja 16%-line  $AUC_{\tau,ss}$  vähenemine ning aktiivse ketometaboliidi 60%-line  $C_{max,ss}$  ja  $AUC_{\tau,ss}$  vähenemine. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Kui topiramaat lisatakse pioglitasonravile või pioglitason lisatakse topiramaatravile, tuleb nende patsientide diabeetilise seisundi adekvaatse kontrolli rutiinsel jälgimisel olla tähelepanelik.

*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.

#### Teised koostoimed

*Nefrolitiaasi soodustavad ravimid:* topiramaadi kasutamine samaaegselt teiste neerukivitõbe soodustavate ravimitega võib suurendada neerukivitõbe riski. Topiramaatravi ajal tuleb selliste ravimite kasutamist vältida, kuna need võivad luua füsioloogilise keskkonna, mis soodustab neerukivide teket.

*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 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 topiramaati ja valproehapet koos kasutavatel patsientidel.

#### Täiendavad farmakokineetilised ravimite koostoimete uuringud

Topiramaadi ja teiste ravimite potentsiaalsete farmakokineetiliste koostoimete hindamiseks on läbi viidud kliinilised uuringud. Allpool on kokku võetud koostoimest põhjustatud  $C_{max}$  või  $AUC$  muutused. Teine veerg (kaasuva ravimi kontsentratsioon) kirjeldab, mis toimub esimeses veerus toodud kaasuva ravimi kontsentratsiooniga topiramaadi lisamisel. Kolmas veerg (topiramaadi kontsentratsioon) kirjeldab, kuidas esimeses veerus toodud ravimi koosmanustamine mõjutab topiramaadi kontsentratsiooni.



Täiendavate kliiniliste farmakokineetiliste koostoimeuuringute tulemuste kokkuvõte

Kaasuv ravim	Kaasuva ravimi kontsentratsioon <sup>a</sup>	Topiramaadi kontsentratsioon <sup>a</sup>
Amitriptüülin	↔ nortriptüüliini metaboliidi C <sub>max</sub> ja AUC 20%-line suurenemine	Ei ole uuritud
Dihüdroergotamiin (suukaudne ja subkutaanne)	↔	↔
Haloperidool	↔ redutseeritud metaboliidi AUC 31%-line suurenemine	Ei ole uuritud
Propanolool	↔ 4-OH propranolooli (TPM 50 mg 2 korda päevas) C <sub>max</sub> 17%-line suurenemine	9% ja 16 %-line C <sub>max</sub> suurenemine, 9% ja 17%-line AUC suurenemine (vastavalt 40 ja 80 mg propranolooli 2 korda päevas)
Sumatriptaan (suukaudne ja subkutaanne)	↔	Ei ole uuritud
Pisotifeen	↔	↔
Diltiaseem	diltiaseemi AUC 25%-line langus ning DEA 18%-line langus ja ↔ DEM-ile*	20%-line AUC suurenemine
Venlafaksiin	↔	↔
Flunarisiin	16%-line AUC suurenemine (TPM 50 mg 2 korda päevas) <sup>b</sup>	↔

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

↔ = puudub toime lähteühendi C<sub>max</sub> ja AUC-le (muutus ≤ 15%)

\*DEA = desatsetüüldiltiaseem, DEM = N-demetüüldiltiaseem

<sup>b</sup> Flunarisiini AUC suurenes 14% neil, kes tarvitasid ainult flunarisiini. Tõus võib olla seotud akumulatsiooniga stabiilse seisundi saavutamisel.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Topiramaat oli hiirtel, rottidel ja küülikutel 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 topiramaadi monoterapiale 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 monoterapia kohta selgus, et suurte kaasasündinud väärarendite esinemissagedus oli ligikaudu 3 korda suurem võrreldes kontrollgrupiga, millesse

kuulunud patsiendid ei võtnud epilepsiavastaseid ravimeid. Lisaks esines topiramaatravi järgselt kontrollgrupiga võrreldes sagedamini madalat sünnikaalu (<2500 grammi).

Lisaks viitavad nendest registritest ja teistest uuringutest saadud andmed sellele, et võrreldes monoteeraapiaga võib teratogeense toime risk olla suurem epilepsiavastaste ravimite kasutamisel kombinatsioonravis.

Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada tõhusat rasestumisvastast meetodit ja kaaluda teisi ravivõimalusi.

Loomkatsed on näidanud, et topiramaat eritub lakteerivate loomade piima. Topiramaadi eritumist inimese rinnapiima ei ole kontrollitud uuringutes hinnatud. Piiratud tähelepanekud patsientidel viitavad, et topiramaat eritub rinnapiima suures koguses. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, tuleb teha otsus, kas katkestada imetamine või topiramaatravi, võttes arvesse ravimi kasulikku toimet emale (vt lõik 4.4).

#### Epilepsia näidustus

Raseduse ajal tohib topiramaati välja kirjutada ainult pärast patsiendi täielikku informeerimist kontrollimata epilepsia teadaolevatest riskidest rasedusele ja ravimi potentsiaalsetest riskidest lootele.

#### Migreeni profülaktika näidustus

Topiramaat on vastunäidustatud raseduse korral ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta 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 ja teisi sarnaseid sümptomeid. Samuti võib see põhjustada nägemishäireid ja/või hägust nägemist. Need kõrvaltoimed võivad olla ohtlikud autot juhtivatele või masinatega töötavatele patsientidele, eriti seni, kuni pole kindlaks tehtud konkreetse patsiendi kogemust selle ravimiga.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Topiramaadi ohutust hinnati kliiniliste uuringute andmete põhjal 4111 patsiendi (3182 said topiramaati ja 929 said platseebot) puhul, kes võtsid osa 20 topeltpimedast uuringust ja 2847 patsiendi puhul, kes võtsid osa 34 avatud uuringust, vastavalt manustati topiramaati adjuvantraviks primaarselt generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide, partsiaalsete krampide, Lennox-Gastaut' sündroomi korral esinevate krampide raviks, monoteeraapiana esmakordselt või hiljuti diagnoositud epilepsia raviks või migreeni profülaktikaks. Enamus kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad. Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt (näidatud märgiga “\*”) täheldatud kõrvaltoimed on esinemissageduse alusel järjestatud tabelis 1.

Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

Väga sage	≥1/10
Sage	≥1/100 kuni <1/10
Aeg-ajalt	≥1/1000 kuni <1/100
Harv	≥1/10 000 kuni <1/1000
Teadmata	ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed (esinemissagedus oli võrreldes platseeboga >5% vähemalt ühel näidustusel topiramaadi topeltpimedates kontrollitud uuringutes): anoreksia, söögiisu langus, bradüfreenia, depressioon, väljendunud keeleline häire, insomnia, häiritud koordinatsioon, tähelepanuhäire, pearinglus, düsartria, düsgeusia, hüposteesia, letargia, mäluhäired, nüstagm, paresteesia, somnolentsus, treemor, diploopia, häiritud nägemine, diarröa, iiveldus, väsimus, ärrituvus ja kehakaalu langus.

## Lapsed

Kõrvaltoimed, millest teatati sagedamini ( $\geq 2$  korda) lastel kui täiskasvanutel topeltpimedates kontrollitud uuringutes: söögiisu langus, söögiisu tõus, hüperkloreemiline atsidoos, hüpokaleemia, käitumishäired, agressiivsus, apaatia, esmane insomniat, enesetapumõtted, tähelepanuhäired, letargia, ööpäevase rütmiga unehäire, ebakvaliteetne uni, suurenenud lakrimatsioon, siinusbradükardia, ebaharilik enesetunne ja kõnnakuhäired.

Kõrvaltoimed, millest teatati ainult lastel (kuid mitte täiskasvanutel) topeltpimedates kontrollitud uuringutes: eosinofiilia, psühhomotoorne hüperaktiivsus, vertigo, oksendamine, hüpertermia, pürektsia ja õppimisraskused.

**Tabel 1:** Topiramaadi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Uuringud	Kehakaalu langus	Kehakaalu tõus*	Kristallide esinemine uriinis, muutused tandem kõnnaku testis, leukotsüütide taseme langus, maksaensüümide aktiivsuse tõus	Seerumi bikarbonaatide taseme langus	
Südame häired			Bradükardia, siinusbradükardia, palpitatsioonid		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, eosinofiilia	Neutropeenia*	
Närvistüsteemi häired	Paresteesia, somnolentsus, peeringlus	Tähelepanuhäire, mäluhäire, amneesia, kognitiivne häire, vaimsed häired, psühhomotoorsete oskuste kahjustus, krambid, koordinatsiooni häired, treemor, letargia, hüpoesteesia, nüstagm, düsgeusia, tasakaaluhäired, düsartria, tahtlike liigutuste ajal ilmnev treemor, sedatsioon	Teadvuse taseme langus, <i>grand mal</i> krambid, vaatevälja defekt, kompleksed partsiaalsed krambid, kõnehäire, psühhomotoorne hüperaktiivsus, sünkoop, sensoorsed häired, süljevool, hüpersomnia, afaasia, repetitiivne kõne, hüpokineesia, düskineesia, posturaalne peeringlus, ebakvaliteetne uni, põletustunne, tundlikkuse kaotus, parosmia, tserebellaarne sündroom, düsesteesia, hüpogeusia, stuupor, kohmakus, aura, ageusia, düsgraafia, düsfaasia, perifeerne neuropaatia, presünkoop, düstoonia, kihelus	Apraksia, ööpäevase rütmiga unehäire, hüperesteesia, hüposmia, anosmia, essentsiaalne treemor, akineesia, stiimulile mittevastamine	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Silma kahjustused		Hägune nägemine, diploopia, nägemishäired	Nägemisteravuse langus, skotoom, müoopia*, ebaloomulik tunne silmas*, kuiv silm, fotofoobia, blefarospasm, suurenenud lakrimatsioon, fotopsia, müdriaas, presbüopia	Unilateraalne pimedus, transitoorne pimedus, glaukoom, akommodatsioonihäire, nägemisteravuse muutus, vilkuv skotoom, silmalau ödem*, kanapimedus, amblüopia	Suletud-nurga glaukoom*, makulopaatia*, silma liigutuste häired*
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertigo, tinnitus, kõrvavalu	Kurtus, unilateraalne kurtus, neurosensoorne kurtus, ebamugavustunne kõrvus, kuulmiskahjustus		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe, epistaksis, ninakinnisus, rinorröa	Düspnoe pingutusel, nina kõrvalurgete hüpersekretsioon, düsfoonia		Kõha
Maksa ja sapiteede häired				Hepatiit, maksapuudulikkus	
Seedetrakti häired	Iiveldus, diarröa	Oksendamine, kõhukinnisus, valu ülakõhus, düspepsia, kõhuvalu, suukuivus, ebamugavustunne maos, oraalne paresteesia, gastriit, ebamugavustunne kõhus	Pankreatiit, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, valu alakõhus, oraalne hüpoesteesia, igemete veritsus, pingetunne kõhus, ebamugavustunne rinnaku all, hellustunne kõhus, sülje hüpersekretsioon, valu suuõõnes, halb hingeõhk, glossodüünia		
Neerude ja kuseteede häired		Nefrolitiaas, pollakisuuria, düsuuria	Kusekivi, kusepidamatus, hematuuria, uriinipakitsus, neerukoolikud, neeru valulikkus	Kusejuhakivi, renaalne tubulaarne atsidoos*	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia, lööve, pruritus	Anhidroos, näo hüpoesteesia, urtikaaria, erüteem, generaliseerunud pruritus, makulaarne lööve, naha värvuse muutus, allergiline dermatiit, näoturse	Stevensi-Johnsoni sündroom*, multiformne erüteem*, halb nahalõhn, periorbitaalne ödem*, lokaalne urtikaaria	Toksiline epidermaalne nekrolüüs*

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Artralgia, lihasspasmid, müalgia, lihastõmbused, lihasnõrkus, valu rindkere skeletilihastes	Liigese turse*, skeletilihaste jäikus, küljevalu, lihasväsimus	Ebamugavustunne jalgades*	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia, söögiisu langus	Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, söögiisu tõus, polüdüpsia	Hüperkloreemiline atsidoos	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüüngit*				
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, nahaõhetus, kuumahood	Raynaud' fenomen	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Püreeksia, asteenia, ärritus, kõnnakuhäired, ebaharilik enesetunne, halb enesetunne	Hüpertermia, janu, gripitaoline haigestumine*, loidus, käe ja jalalabade külmatunne, purjusoleku tunne, närvilisus	Näotursete, kaltsinoos	
Sotsiaalsed tingimused			Õppimisraskused		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus			Allergiline turse*, konjunktiiviturse*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Erektsioonihäired, seksuaalne düsfunktsioon		

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	Bradüfreenia, insomnia, väljendunud keeleline häire, ärevus, segasusseisund, düsorientatsioon, agressiivsus, meeleoluhäired, agiteeritus, meeleolu kõikumine, depressiivne meeleolu, viha, ebanormaalne käitumine	Suitsiidimõtted, suitsiidikatse, hallutsinatsioonid, psühhootiline häire, kuulmis- hallutsinatsioonid, visuaalsed hallutsinatsioonid, apaatia, spontaanse kõne puudumine, unehäired, labiilsus, vähenenud libiido, rahutus, nutmine, düsfeemia, eufooriline meeleolu, paranoia, perseveratsioon, paanikahoog, suurenenud nutuvalmidus, lugemishäire, esmane insomnia, emotsioonide puudumine, ebaharilikud mõtted, libiido kadu, loidus, insomnia keskfaasis, tähelepanematus, varajane hommikune ärkamine, paanika, ülev meeleolu	Mania, paanikahäire, ahastustunne*, hüpomania	

\* kõrvaltoimed, mida täheldati turuletulekujärgetes spontaansetes raportites. Nende esinemissagedus arvatati välja kliiniliste uuringute tulemuste alusel.

#### 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.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Nähud ja sümptomid

On teatatud topiramaadi üleannustamisest. Nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad krampid, unisus, kõnehäired, nägemise hägustumine, kahelinägemine, kontsentratsioonihäired, letargia, koordinatsioonihäired, stuupor, hüpotensioon, kõhuvalu, agiteeritus, peeringlus ja depressioon. Enamikel juhtudel ei olnud kliinilised tagajärjed rasked, kuigi mitme ravimi, sealhulgas topiramaadi, samaaegsel üleannustamisel on teatatud surmajuhtudest.

Topiramaadi üleannustamise tagajärjel võib tekkida raske metaboolne atsidoos (vt lõik 4.4).

### Ravi

Topiramaadi ägeda üleannustamise korral, kui see on toimunud hiljuti, tuleb koheselt teha maoloputus või indutseerida oksendamist. On näidatud, et aktiivsüsi seob *in vitro* topiramaati. Ravi peab olema adekvaatselt toetav ja patsient peab olema küllaldaselt hüdreeritud. On näidatud, et hemodialüüs on efektiivne vahend topiramaadi organismist eemaldamiseks.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised epilepsiavastased ained  
ATC-kood: N03AX11

### Toimemehhanism

Topiramaat on klassifitseeritud kui sulfamaat-asendatud monosahhariid. Topiramaadi krambivastase ja migreeni ennetava toime täpne mehhanism ei ole teada. Neuronaalsete kultuuride elektrofüsioloogilistes ja biokeemilistes uuringutes on identifitseeritud kolm farmakoloogilist omadust, mis võivad olla olulised topiramaadi epilepsiavastases toimes.

### Farmakodünaamilised toimed

Topiramaat vähendab ajast sõltuvalt neuronite püsiva depolarisatsiooni poolt esile kutsutud aktsioonipotentsiaalide genereerimise sagedust, mis viitab pingetundlike naatriumkanalite blokeerimisele. Lisaks võimendab topiramaat oluliselt gamma-aminovõihappe (GABA) aktiveerivat toimet GABA<sub>A</sub> retseptoritesse ja suurendab GABA võimet indutseerida kloriidioonide voolu neuronitesse, nii et saab järeldada, et topiramaat tugevdab selle neuromediaatori inhibeerivat toimet.

Bensodiasepiini antagonist flumaseeniil ei blokeerinud topiramaadi toimet GABA<sub>A</sub>-retseptoritesse. Topiramaat ei suurendanudioonkanalite avatuse kestust. See on topiramaadi ja GABA<sub>A</sub> retseptoreid moduleerivate barbituraatide erinevus.

Topiramaadi antiepileptilise profiili tõttu, mis on oluliselt erinev bensodiasepiinidest, suudab ta moduleerida bensodiasepiinidele mittetundlikku GABA<sub>A</sub> retseptori alatüüpi. Topiramaadil on antagonistlik toime glutamaadi retseptori kainaaadi/AMPA (alfa-amino-3-hüdroksü-5-metüülsoksaasool-4-propioonhape) alatüübile, kuid puudub toime N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) aktiivsusele NDMA retseptori alatüübil. Need topiramaadi toimed olid kontsentratsioonist sõltuvad vahemikus 1 mikromooli kuni 200 mikromooli, minimaalse aktiivsusega vahemikus 1 mikromooli kuni 10 mikromooli.

Lisaks inhibeerib topiramaat mõningaid karboanhüdraasi isoensüüme. See farmakoloogiline toime on palju nõrgem kui atsetasoolamiidil, mis on tuntud karboanhüdraasi inhibiitor ja seda ei peeta topiramaadi epilepsiavastase aktiivsuse oluliseks koostisosaks.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Loomkatsetes näitab topiramaat krambivastast toimet rottidel ja hiirtel maksimaalse elektrišoki krampide indutseerimise (*maximal electroshock seizures* - MES) testis ja on näriliste epilepsiamudelites efektiivne muuhulgas tooniliste krambihoogude ja absaansi-tüüpi krambihoogude puhul spontaanse epilepsiaga rottidel ning mandelkeha ekstirpatsiooni või globaalse isheemia poolt indutseeritud tooniliste ja klooniliste krambihoogude puhul rottidel. Topiramaat on ainult nõrgalt efektiivne blokeerides GABA<sub>A</sub> antagonisti pentüleentetrasooli poolt indutseeritud kloonilisi krampe.

Samaaegset ravi topiramaadi ja karbamasepiini või fenobarbitaaliga saanud hiirtel läbi viidud uuringud näitasid sünergistlikku krambivastast toimet, samas kui kombinatsioon fenütoiiniga näitas aditiivset krambivastast toimet. Hästikontrollitud täiendavates uuringutes ei näidatud topiramaadi plasmakontsentratsiooni ja kliinilise tõhususe vahelist korrelatsiooni. Tolerantsuse teket inimestel pole näidatud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Õhukese polümeerikattega tabletid on bioekvivalentsed.*

Topiramaadi farmakokineetilist profiili iseloomustab võrreldes teiste antiepileptiliste ravimitega pikk plasma poolväärtusaeg, lineaarne farmakokineetika, peamiselt renaalne kliirens, vähene seonduvus plasmavalkudega ja kliiniliselt oluliste aktiivsete metaboliitide puudumine.

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

### Imendumine

Topiramaat imendub kiiresti ja hästi. Pärast 100 mg topiramaadi suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele saabus keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) 1,5 mikrogrammi/ml 2...3 tunni jooksul ( $T_{max}$ ).

Radioaktiivsuse mõõtmise alusel uriinis oli keskmine  $^{14}C$  topiramaadi 100 mg annuse imendumise ulatus vähemalt 81%. Toidul puudub kliiniliselt oluline mõju topiramaadi biosaadavusele.

### Jaotumine

Ligikaudu 13...17% topiramaadist on seotud plasmavalkudega. On leitud, et topiramaat seondub väikeses ulatuses erütrotsüütide(ga)/(le), pärast seda, kui on saavutatud plasmakontsentratsioon 4 mikrogrammi/ml. Jaotusruumala muutub vastupidiselt annusele. Keskmine näiv jaotusruumala on mõõtmiste alusel 0,55...0,8 l/kg pärast üksikannuste 100 kuni 1200 mg manustamist. Sugu mõjutab jaotusruumala. Naiste väärtused on ligikaudu 50% meeste väärtustest. Selle põhjuseks on naistel esinev suurem keha rasvaprotsent, kuid sellel puudub kliiniline tähendus.

### Biotransformatsioon

Tervetel vabatahtlikel ei metaboliseeru topiramaat ulatuslikult (~20%). See metaboliseeritakse kuni 50% ulatuses patsientidel, kes saavad kaasuvat antiepileptilist ravi teadaolevate ravimitega, mis indutseerivad metaboliseerivaid ensüüme. Inimestel on plasmast, uriinist ja roojast isoleeritud kuus metaboliiti, neid kirjeldatud ja identifitseeritud ning need tekivad hüdroksüülimise, hüdrolüüsi ja glükuronisatsiooni teel. Iga metaboliit esindab vähem kui 3% kogu radioaktiivsusest, mis eritub pärast  $^{14}C$  topiramaadi manustamist. Kahte metaboliiti, mis säilitasid suurema osa topiramaadi struktuurist, testiti ja leiti, et nende krambivastane toime on vähene 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 4 päeva jooksul. Pärast 50 mg ja 100 mg topiramaadi manustamist kaks korda ööpäevas oli ravimi keskmine renaalne 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 kiirenemist. Inimestel on plasmakliirens pärast ravimi suukaudset manustamist ligikaudu 20...30 ml/min.

Topiramaadi plasmakontsentratsioonide varieeruvus indiviiditi on väike ning seetõttu on tema farmakokineetika ette ennustatav. Topiramaadi farmakokineetika on lineaarne, kontsentratsioonikõvera alune pindala suurenes tervetel vabatahtlikel annusest sõltuvalt (ühikordse 100 kuni 400 mg suukaudse annuse juures), kusjuures plasma kliirens on konstantne. Normaalse neerufunktsiooni korral saavutatakse ravimi tasakaalukontsentratsioon plasmas 4...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.

Samaaegne mitmekordne topiramaadi (100 mg 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 (kreatiini kliirens  $\leq 70$  ml/min). Selle tulemusel võib neerukahjustusega patsientidel oodata topiramaadi kõrgemaid tasakaalukontsentratsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Lisaks kulub neerukahjustusega patsientidel iga annuse puhul püsikontsentratsiooni sabumiseni 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 renaalise kliirensiga dialüüsi saaval patsiendil.

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

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 võib topiramaadi plasmakontsentratsioon lastel samade mg/kg annuste korral olla madalam kui täiskasvanutel. Sarnaselt täiskasvanutega vähendavad maksaensüüme indutseerivad antiepileptilised ravimid topiramaadi tasakaalukontsentratsiooni plasmas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Hoolimata faktist, et toksilisus isas- ja emasloomadel esines juba annuste juures 8 mg/kg/ööpäevas, ei täheldatud toimeid fertiilsusele annuste puhul kuni 100 mg/kg/ööpäevas isastel ega emastel rottidel.

Prekliinilistes uuringutes on topiramaat olnud teratogeense toimega hiirtel, rottidel ja küülikutel. Hiirtel täheldati loote kaalu ja skeleti luustumise vähenemist annuste juures 500 mg/kg/ööpäevas koos toksilisusega emale. Loote väärarengute üldarv oli hiirtel kõigis ravitud rühmades (20 mg, 100 mg ja 500 mg/kg/ööpäevas) suurenenud.

Annusest sõltuvat toksilisust emasloomale ja embrüo/fetaalset toksilisust (vähenenud loote kaal ja/või skeleti luustumishäired) täheldati rottidel annustega alla 20 mg/kg/ööpäevas ja teratogeenseid toimeid (jäsemete ja varvaste defektid) täheldati annustega 400 mg/kg/ööpäevas ja suuremad. Küülikutel esines toksilisus emasloomale annustega alla 10 mg/kg/ööpäevas, embrüo/fetaalset toksilisust (suurenenud letaalsus) täheldati annustega alla 35 mg/kg/ööpäevas ja teratogeenseid toimeid (roiete ja lülisamba väärarengud) annustega 120 mg/kg/ööpäevas.

Teratogeensed toimed rottidel ja küülikutel olid sarnased karboanhüdraasi inhibiitoritega seotud toimetega, mida ei seostatud inimesel esinevate väärarengutega. Rotipoegadel, kelle emasid tiinuse ja imetamise ajal raviti topiramaadiga annuses 20 või 100 mg/kg/ööpäevas esinesid muutused kasvus, mis väljendusid väiksema kaaluna sündimisel ja imetamise jooksul. 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* mutageensuse uuringutes ei näidanud topiramaat genotoksilisi toimeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos  
Mannitool  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Preželatiniseeritud tärklis  
Krospovidoon  
Povidoon  
Magneesiumstearaat  
Karnaubavaha

#### Tableti kate, 25 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Hüpromelloos (E464)  
Laktoosmonohüdraat  
Makrogool 4000  
Titaandioksiid (E171)

#### Tableti kate, 50 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Hüpromelloos (E464)  
Laktoosmonohüdraat  
Makrogool 4000  
Talk  
Propüleenglükool  
Titaandioksiid (E171)  
Kinoliinkollane (E104)

#### Tableti kate, 100 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Hüpromelloos (E464)  
Talk  
Propüleenglükool  
Titaandioksiid (E171)  
Päikeseloojangukollane (E110)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

HDPE purk: 36 kuud  
PVC/PE/PVDC/Al blister: 36 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

HDPE purk: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.  
PVC/PE/PVDC/Al blister: 100 mg: Hoida temperatuuril kuni 30 °C.  
25 mg ja 50 mg: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE purk polüpropüleenist lapsekindla korgiga ja ränioksiid geeliga täidetud kuivatusaine kotikesega.  
Üks pakend sisaldab 60 tabletti.

PVC/PE/PVDC/Al blister:  
Üks pakend sisaldab 28 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Portfarma ehf  
Borgartúni 26  
105 Reykjavík  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Topiramate Portfarma, 25 mg tabletid: 701510  
Topiramate Portfarma, 50 mg tabletid: 701310  
Topiramate Portfarma, 100 mg tabletid: 701210

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud mais 2014**