

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XAMATE 25 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Topiramate 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 0.4 mg

Mannitol 27.50 mg

Sodyum nişasta glikolat Tip A 10 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

XAMATE yeni epilepsi teşhisi konmuş ve genel tonik klonik krizler veya kısmi krizler yaşayan (ikincil genel kriz yaşayan veya yaşamayan) yetişkinler ve 6 yaş ve üstü çocuklarda monoterapi olarak endikedir.

XAMATE konvansiyonel birincil antiepileptik ilaçlarla aşağıda listelenen rahatsızlıklar için yeterince kontrol altına alınamamış yetişkinler ve 2 yaş üstü çocuklarda yardımcı tedavi olarak endikedir:

- İkincil genel krizlerle beraber veya onlar olmaksızın yaşanan kısmi krizler;
- Lennox Gastaut Sendromu'ndan kaynaklanan krizler ve birincil genel tonik klonik krizler.

Yardımcı tedaviden Topiramate monoterapisine geçmenin etkinlik ve güvenliği henüz belirlenmemiştir.

Migren:

XAMATE yetişkinlerde migrenden kaynaklanan baş ağrısı profilaksisinde endikedir. Topiramate tedavisinin başlaması sadece uzman gözetimi altında yapılacak olan veya paylaşımlı bakım düzenlemeleriyle yürütülecek olan özel bakım ve tedaviyle olmalıdır.

Migren koruyucu tedavisi şu gibi durumlarda düşünülebilir: Ayda üç veya daha fazla migren nöbeti yaşayan yetişkinlerde; hastanın gündelik rutinini önemli şekilde etkileyen sık görülen migren nöbetlerinde.

Devam eden tedavi altı ayda bir değerlendirilmelidir.

Akut migren tedavisinde XAMATE'in yararlılığı incelenmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Epilepsi:

a) Monoterapi:

Yetişkinler ve 16 yaş üstü çocuklar:

Titrasyon 1 hafta boyunca geceleri 25 mg'dan başlamalıdır. Dozaj daha sonra iki bölünmüş doz şeklinde uygulanan 25 veya 50 mg/gün artışlarla 1 veya 2 haftalık aralıklarda arttırılabilir. Eğer hasta titrasyon rejimine tolere edemiyorsa, daha küçük artışlar veya artışlar arası daha uzun aralıklar kullanılabilir. Doz ve titrasyon oranı klinik sonuçla yönlendirilmelidir.

Yeni epilepsi teşhisi konmuş yetişkinlerde topiramate monoterapisi için önerilen başlangıç hedef dozu 100 mg/gün ve maksimum önerilen günlük doz 400 mg'dir. Altta yatan renal bir hastalık olmadığı sürece, bu dozlama önerileri yaşlılar da dahil olmak üzere tüm yetişkinlere uygulanabilir.

6-16 yaş arası çocuklar:

6 yaş ve üzeri çocukların tedavisi ilk hafta için gecelik 0.5 ila 1 mg/kg ile başlamalıdır. Dozaj daha sonra ikiye bölünmüş doz şeklinde uygulanan 0.5 -1 mg/kg/gün'lük artışlarla 1 veya 2 haftalık aralıklarda arttırılabilir. Eğer çocuk titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, daha küçük artışlar veya artışlar arası daha uzun aralıklar kullanılabilir. Doz ve doz titrasyon oranı klinik sonuçla yönlendirilmelidir.

Yeni epilepsi teşhisi konmuş 6 yaş ve üstü çocuklarda topiramate monoterapisi için önerilen başlangıç hedef doz aralığı 3-6 mg/kg/gün'dür. Daha yüksek dozlar tolere edilmiştir ve nadiren 16 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar uygulanmıştır.

b) Yardımcı Tedavi:

Yetişkinler ve 16 yaş üstü çocuklar:

Yardımcı tedavi olarak minimal etkili doz 200 mg/gün'dür. Olağan toplam günlük doz ikiye bölünmüş dozlar olarak 200 mg - 400 mg arasındadır. Bazı hastalar 800 mg/gün dozajına kadar ihtiyaç duyabilir, bu da maksimum tavsiye edilen dozajdır. Tedavinin düşük bir dozda başlatılması ve titrasyonla etkili bir doza geçilmesi önerilir.

Titrasyon bir hafta boyunca günlük 25 mg'dan başlamalıdır. Toplam gündelik doz daha sonra 25-50 mg'lik artışlarla bir-iki haftalık aralıklarda arttırılmalıdır ve ikiye bölünmüş dozlar şeklinde alınmalıdır. Eğer hasta titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, daha küçük artışlar veya artışlar arası daha uzun aralıklar kullanılabilir. Doz titrasyonu klinik sonuçla yönlendirilmelidir.

2-16 yaş arası çocuklar:

Yardımcı tedavi olarak önerilen toplam gündelik Topiramate dozu ikiye bölünmüş olarak yaklaşık 5-9 mg/kg/gün'dür. Titrasyon ilk hafta boyunca geceleri 25 mg'dan başlamalıdır. En uygun klinik yanıtı alabilmek için, dozaj daha sonra (ikiye bölünmüş doz şeklinde uygulanan) 1 -3 mg/kg/gün'lük artışlarla 1 veya 2 haftalık aralıklarda arttırılmalıdır. Doz titrasyonu klinik sonuçla yönlendirilmelidir.

30 mg/kg/gün'e kadar olan gündelik dozlar incelenmiştir ve genellikle iyi tolere edildiği görülmüştür.

Migren:

Yetişkinler ve 16 yaş üstü çocuklar:

Titrasyon 1 hafta boyunca geceleri 25 mg'dan başlamalıdır. Dozaj daha sonra 1 haftalık aralıklarda uygulanan 25 mg/gün artışlarla arttırılmalıdır. Eğer hasta titrasyon rejimini tolere edemiyorsa, artışlar arası daha uzun aralıklar kullanılabilir.

Migren kaynaklı baş ağrısı profilaksisi tedavisi olarak önerilen toplam gündelik topiramate dozu ikiye bölünmüş dozajlarda uygulanan 100 mg/gün'dür. Bazı hastalar toplam 50 mg/gün gündelik dozun yararını görebilir. 100 mg/gün'den daha yüksek dozların uygulanmasıyla daha fazla yarar görülmemiştir. Doz ve titrasyon oranı klinik sonuçla yönlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

XAMATE oral kullanım içindir.

XAMATE yemeklerden önce veya sonra alınabilir. Tabletler yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ve kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

- Topiramate, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde kararlı kan konsantrasyonuna 4-8 gün içinde ulaşılırken, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, kararlı durum düzeyine 10-15 gün içinde ulaşır.
- Değişmiş böbrek fonksiyonları olan hastalarda her bir doz için kararlı konsantrasyona ulaşması için uzun bir süreye ihtiyaç vardır. (Bakınız 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemler).
- Yaşlı hastalara topiramate uygulaması sırasında böbrek yetmezliği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.
- Renal klirensi 60ml/dak. altında olan ve böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Topiramate plazmadan hemodiyaliz yoluyla çıkartıldığı için, gündelik dozun yaklaşık yarısına eşit bütünleyici bir Topiramate dozu hemodiyaliz günlerinde uygulanmalıdır.

Bütünleyici doz hemodiyaliz işleminin başında ve bitiminde olmak üzere bölünmüş dozlarda verilmelidir. Bütünleyici doz kullanılan diyaliz donanımının özelliklerine göre farklılık gösterebilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, topiramate atılımı azalabileceği için topiramate dikkatle kullanılmalıdır. (Bkz. 4.4 Kullanım için özel uyarılar ve önemler.)

Pediyatrik popülasyon:

XAMATE; altta yatan renal bir hastalık olmadığı sürece, pozoloji önerileri çocuklarda uygulanabilir. (Bkz. 4.4 Kullanım için özel uyarılar ve önemler.)

XAMATE pediyatrik hastalarda Epilepsi tedavisinde pozoloji kısmında belirtildiği gibi uygulanmalıdır.

16 yaş altı çocuklarda migren profilaksisinde topiramate incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

XAMATE; altta yatan renal bir hastalık olmadığı sürece, pozoloji önerileri yaşlılarda dahil olmak üzere tüm yetişkinlere uygulanabilir. (Bkz. 4.4 Kullanım için özel uyarılar ve önemler.)

4.3. Kontrendikasyonlar

XAMATE, topiramate veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Kriz veya epilepsi geçmişi olan veya olmayan hastalarda, kriz veya artan kriz sıklığı potansiyelini en aza indirmek için Topiramate dahil olmak üzere antiepileptik ilaçlar kademeli olarak azaltılmalıdır. Klinik çalışmalarda, gündelik dozlar epilepsi hastası yetişkinler haftalık aralıklarla 50-100 mg oranında azaltılmıştır ve migren profilaksisi için 100 mg/gün doza kadar topiramate alan yetişkinlerde 25-50 mg oranında azaltılmıştır. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda, topiramate kademeli olarak 2-8 haftalık bir dönemde azaltılmıştır. Ani topiramate kesilmelerinin medikal olarak gerekli olduğu durumlarda, uygun izleme önerilir. Değişmemiş topiramatin ve metabolitlerinin ana eliminasyon yolu böbrektir. Renal eliminasyon böbrek fonksiyonuna bağlıdır ve yaştan bağımsızdır. Orta derece veya şiddetli böbrek rahatsızlığı olan hastalar kararlı durum plazma konsantrasyonlarına ulaşana kadar 10-15 gün alabilirler, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda ise bu süre 4-8 gündür.

Tüm hastalarda, titrasyon programı klinik sonuca göre yönlendirilmelidir (örn; kriz kontrolü, yan etkilerden kaçınma, migren kaynaklı baş ağrısı profilaksisi) ve bilinen böbrek rahatsızlığı olan deneklerin her bir dozda kararlı duruma ulaşmak için daha uzun süreye ihtiyaç duydukları unutulmamalıdır.

Nefrolitiyazis:

Bazı hastalar, özellikle nefrolitiyaza karşı yatkınlığı olanlar, böbrek taşı oluşumu ve renal kolik, renal ağrı veya yan ağrı gibi ilgili belirtiler ve semptomlara karşı yüksek risk taşıyabilirler. Topiramate kullanırken yeterli sıvı alımı böbrek taşı oluşumu riskini azaltabileceği için çok önemlidir. Buna ilave olarak, egzersiz sırasında ve özellikle sıcak ortamlara maruz kalma durumunda hararetle ilgili yan etki riskini de azatabilir (bkz bölüm 4.8).

Nefrolitiaz risk faktörleri, önceden taş oluşumu, nefrolitiaz aile geçmişi ve hiperkalsiüriden oluşur. Bu risk faktörlerinden hiçbiri güvenilir bir şekilde topiramate tedavisi sırasında taş oluşumunu önceden bildirmez. Buna ilave olarak, nefrolitiaz ile ilişkili başka medikasyonlar alan hastalar da yüksek risk taşıyabilirler.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda, topiramate atılımı azalabileceği için topiramate dikkatle uygulanmalıdır.

Depresyon ve intihar girişimi ile ilgili olaylar:

Topiramate ile tedavi edilmiş hastalarda depresyon ve ruh hali değişimleri görülmüştür. Çift kör klinik çalışmalarda, topiramate ile tedavi edilmiş hastalarda (7.999 hastadan 43'ü tedavi edilmiş) intihar vakaları (SRE) (intihar düşüncesi, intihar girişimler ve intihar) %0.5 sıklığında ve plasebo ile tedavi edilmiş kişilerden (%0.15; 3.150 hastadan 5'i tedavi edilmiş) 3 kat daha yüksek oranda oluşmuştur.

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

İyi klinik uygulamalarına göre, depresyon ve/veya intihar geçmişi olan hastalar, adolesanlar ve genç yetişkinler daha yüksek intihar düşüncesi veya intihar girişim riski taşıyabilirler ve tedavi sırasında dikkatli olarak izlenmelidirler.

İkincil dar açılı glokom ile beraber akut miyopi:

Topiramate alan çocuklar ve yetişkinlerde ikincil dar açılı glokom ile beraber veya olmaksızın akut miyopi nadiren görülmüştür. Semptomlar tipik olarak görsel keskinliğin azalması ve/veya göz ağrısı ile beraber tedavinin başlamasından sonra 1 ay içinde oluşmaktadır. Oftalmolojik bulgular; bilateral miyopi, ön kamara daralması, hiperemi ve midriyazis ile beraber veya olmaksızın artan göz içi basıncı. Lens ve irisin öne doğru yer değiştirmesi suprasiliar efüzyon ile sonuçlanabilir. Göz içi basıncının azaltılması amacıyla tedavi klinik olarak uygun en kısa zamanda kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Bu önlemler genellikle göz içi basıncının azalmasıyla sonuçlanır. Eğer artan göz içi basınçtan şüphe edilirse, acil uzman tavsiyesine başvurulmalıdır.

Metabolik Asidoz:

Hiperkloremik, non-anyon açıklık, metabolik asidoz (solunumsal alkaloz yokluğunda normal referans aralığın altında azalan serum bikarbonat) topiramate tedavisi ile ilişkilidir. Serum bikarbonattaki bu azalma topiramatin renal karbonik anhidraz üzerindeki inhibitör etkisinden kaynaklanır. Genellikle, bikarbonat azalması erken tedavide meydana gelir, ancak her zaman böyle olacağına dair bir şart yoktur, tedavinin herhangi bir anında oluşabilir. Bu azalmalar genellikle hafiften orta dereceye doğrudur. (ortalama azalma yetişkinlerde 100 mg/gün veya üstü dozlarda 4 mmol/L ve pediatrik hastalarda yaklaşık 6 mg/kg/gün). Nadiren, hastalar 10 mmol/L'nin altındaki değerlere düşüşler yaşamışlardır. Asidoza karşı yatkın koşullar veya tedaviler (renal hastalık, şiddetli solunum rahatsızlıkları, kesintisiz epilepsi, diyare, ameliyat, ketojenik diyet veya belli ilaçlar gibi) topiramatin bikarbonat düşürücü etkilerine artırıcı olabilirler.

Pediatrik hastalarda kronik metabolik asidoz büyüme oranlarını azaltabilir.

Büyüme ve kemik kaynaklı sekeller üzerindeki topiramate etkisi pediatrik veya erişkin popülasyonunda sistematik olarak incelenmemiştir.

Alta yatan koşullara bağlı olarak, topiramate tedavisiyle birlikte serum bikarbonat düzeyleri dahil olmak üzere uygun değerlendirme önerilir. Eğer metabolik asidoz gelişir ve devam ederse, doz azaltma veya topiramate tedavisinin kesilmesi (kademeli doz azatımı kullanılarak) düşünülmelidir. Eğer hasta bu ilacı kullanırken kilo kaybediyorsa veya yetersiz kilo alımı varsa besinsel bir bütünleyici veya artan besin alımı düşünülebilir.

Galaktoz intolerans, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyon:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Migren Profilaksisi:

Migren profilaksisinde, tedavi kesilmeden önce, tekrarlayan migren kaynaklı baş ağrısı ihtimalini en aza indirmek için dozaj en az 2 haftalık bir dönemde kademeli olarak azaltılmalıdır.

Kilo kaybetme:

Çift-kör topiramate 100 mg/gün tedavisi sırasında, başlangıçtan son görüşmeye kadar vücut ağırlığındaki ortalama değişiklik 2.5 kg'dır, plasebo grubunda ise bu değişiklik 0.1 kg'dır. Genel olarak, topiramate 100 mg/gün ile tedavi edilmiş hastaların %68'i çalışmalar sırasında kilo kaybetmiştir, plasebo alan hastaların ise %33'ünde kilo kaybı görülmüştür. Kilo kaybı plasebo ile

tedavi edilmiş tüm hastaların %1'inde ve topiramet 100 mg/gün alan tüm hastaların %9'unda advers etki olarak bildirilmiştir.

Migren profilaksisi için uzun süreli topiramet tedavisi sırasında belirgin kilo kaybı meydana gelebilir. Migren profilaksisi için topiramet 100 mg klinik çalışmalarında, 20 ayda ortalama 5.5 kg kilo kaybıyla devam eden kilo kaybı gözlenmiştir. Migren profilaksisi için topiramet ile tedavi edilmiş hastaların yüzde yirmi beşi vücut ağırlıklarının %10'unu kaybetmişlerdir.

Migren profilaksisi için uzun süreli topiramet tedavisi gören hastaların düzenli olarak tartılmaları ve devam eden kilo kaybı olup olmadığını kontrol etmeleri önerilir.

Bu tıbbi ürün her 25 mg'ında 10 mg sodyum nişasta glikolat ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. Eşik değerinin altında olduğu için, hiçbir etki gözlenmemektedir.

İçeriğinde bulunan mannitol eşik değerinin altında olduğu için, hiçbir etki gözlenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer antiepileptik ilaçlar üzerinde topiramet etkileri

Topiramet'in diğer antiepileptik ilaçlara (fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, primidon) eklenmesinin plazma kararlı durum konsantrasyonlarına klinik olarak önemli bir etkisi yoktur, ancak bazı hastalarda topiramet'in fenitoin ile birlikte kullanımı fenitoin plazma konsantrasyonlarında yükselmeye sonuçlanabilir. Sonuç olarak, fenitoin alan her hastanın fenitoin düzeyini kontrol ettirmesi önerilir.

Epilepsi hastaları üzerinde yapılan bir farmakokinetik etkileşim çalışması, topirametin lamotrijine eklenmesinin 100-400 mg/gün topiramet dozlarında, lamotrijinin kararlı durum plazma konsantrasyonunda bir etkisi olmadığını göstermiştir. Buna ilave olarak, lamotrijin tedavisinin kesilmesi (ortalama doz 327 mg/gün) sırasında veya sonrasında topiramet kararlı durum plazma konsantrasyonunda bir değişiklik olmamıştır.

Diğer antiepileptik ilaçların topiramet üzerinde etkileri

Fenitoin ve karbamazepin topiramet plazma konsantrasyonunu azaltır. Fenitoin veya karbamazepinin topiramet tedavisine ilavesi veya topiramet tedavisinden çıkarılması topiramet'in dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. Doz uyarlaması klinik etkiye uygun olarak titrasyon ile yapılmalıdır.

Valproik asidin ilavesi veya çıkarılması topiramet plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli değişiklikler yaratmaz ve bu sebeple topiramet dozunun titrasyonuna gerek yoktur.

Bu etkileşimlerin sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Diğer Antiepileptik ilaçlarla Beraber kullanım	Diğer Antiepileptik Konsantrasyonu	Topiramate Konsantrasyonu
Fenitoin	↔**	↓
Karbamazepin (CBZ)	↔	↓
Valproik Asit	↔	↔
Lamotrijin	↔	↔
Fenobarbital	↔	NS
Primidon	↔	NS

↔ : plazma konsantrasyonuna etkisi yok (%15 değişiklik), ** : bazı hastalarda plazma konsantrasyonları artar, ↓ : Plazma konsantrasyonları azalır, NS :İncelenmemiştir

Diğer İlaç Etkileşimleri

Digoksin: Tek-doza çalışmada, topiramate ile beraber kullanımında, eğri altında kalan alan (EAA) %12 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu gözlemlerin klinik olarak anlamlılığı belirlenmemiştir. Digoksin tedavisine, topiramate eklendiğinde veya çıkarıldığında, serum digoksin seviyeleri rutin olarak ve büyük dikkatle izlenmelidir.

MSS Depresanları: Topiramate ve alkolün veya diğer MSS (merkezi sinir sistemi) deprese eden ilaçların birlikte kullanımını klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Topiramatin başka bilişsel ve/veya nöropsikiyatrik advers olayların yanı sıra MSS deprese etme potansiyelinden dolayı, topiramate alkol ve diğer MSS depresanlar ile kombinasyon halinde verildiğinde dikkatle kullanılmalıdır.

Oral gebelik önleyiciler: Oral gebelik önleyici etkileşim çalışmada, topiramate estrojenik bileşenin plazma atılımını önemli oranda yükseltmiştir. Sonuç olarak teratojenite risk potansiyelini göz önünde bulundurarak, hastalar minimum 50 µg estrojen içeren bir preparat almalıdır veya bazı alternatif hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Oral gebelik önleyici alan hastalardan kanama durumlarında beliren herhangi bir değişikliği bildirmeleri istenmelidir.

Topiramate oral yolla kullanılan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Hidroklorotiazit (HCTZ): Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması, tek olarak ve eşlik eden şekilde uygulandıklarında HCTZ (25 mg q 24saat) ve topiramate (96 mg q 12saat) kararlı durum farmakokinetiklerini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının gösterdiğine göre, HCTZ topiramate eklendiğinde topiramate'nin C_{maks} 'ı %27 oranında ve EAA'sı %29 oranında yükselmiştir. Bu değişikliğin klinik önemi bilinmemektedir. HCTZ'nin topiramate tedavisine ilavesi topiramate dozaj ayarlaması gerektirebilir. HCTZ kararlı durum farmakokinetikleri eşlik eden topiramate uygulamasından önemli derecede etkilenmemiştir. Klinik laboratuvar sonuçları, topiramate veya HCTZ uygulamasından sonra serum potasyumda düşüşler olduğunu göstermiştir, bu düşüşler HCTZ ve topiramate kombinasyon şeklinde uygulandığında çok daha yüksek oranda gerçekleşmiştir.

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması, metformin tek olarak verildiğinde ve metformin ve topiramate aynı anda verildiklerinde metformin 500mg (günde iki kez) ve topiramate 100mg (günde iki kez) kararlı durum farmakokinetiklerini incelemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, metformin topiramate ile birlikte uygulandığında metformin ortalama C_{maks} ve ortalama EAA_{0-12sa} sırasıyla %18 ve %25 oranında yükselmiştir, ortalama CL/F ise %20 oranında azalmıştır. Topiramate metformin t_{maks} değerini etkilememiştir. Metformin farmakokinetikleri üzerinde topiramate etkisinin klinik belirginliği bilinmemektedir. Metformin ile uygulandığında topiramate'nin oral plazma atılımı azalmaktadır. Atılımın değişiklik derecesi bilinmemektedir. Topiramate farmakokinetikleri üzerinde metformin etkisinin klinik önemi belirsizdir. Metformin tedavisine topiramate eklendiğinde veya çıkarıldığında, diyabetik hastalık durumu rutin olarak ve büyük dikkatle izlenmelidir.

Pioglitazon: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, tek olarak ve eşlik eden şekilde uygulandıklarında topiramate ve pioglitazon kararlı durum farmakokinetikleri incelenmiştir. Pioglitazon $EAA_{\tau,ss}$ değerinde %15'lik bir azalma görülmüştür, $C_{maks,ss}$ değerinde ise bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu istatistiksel olarak önemli değildir. Buna ilave olarak, aktif hidroksi-metabolitin sırasıyla $C_{maks,ss}$ ve $EAA_{\tau,ss}$ değerlerinde %13 ve %16'lık bir düşüş ve aktif keto-metabolitin $C_{maks,ss}$ ve $EAA_{\tau,ss}$ değerlerinde %60'lık bir düşüş görülmüştür. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Pioglitazon tedavisine topiramate eklendiğinde veya topiramate

tedavisine pioglitazon eklendiğinde, hastaların diyabetik hastalık durumu rutin olarak ve büyük dikkatle izlenmelidir.

Lityum: Sağlıklı gönüllülerde günlük 200 mg topiramata ile alınan lityum için düşme (EAA için %18) gözlenmektedir. Bipolar bozukluğu olan hastalarda, lityumun farmakokinetiği 200 mg/gün doz topiramata tedavisinde etkilenmez. Fakat 600 mg/gün topiramata dozunu takiben sistemik maruz kalmada (EAA için % 26) artış görülmüştür. Topiramata yardımcı olarak alınan lityumun seviyeleri izlenmelidir.

Glibenklamid: Tip 2 diyabetli hastalarda, tek başına glibenklamidin farmakokinetiği (5 mg/gün) ve topiramata (150 mg/gün) ile birlikte alındığında kararlı durumda ilaç etkileşimi çalışması yürütülmüştür. Topiramata nezaretinde glibenklamidin EAA₂₄'de % 25 lik düşme mevcuttur. 4-trans-hidroksi-glibenklamid (M1) ve 3-cis-hidroksiglibenklamid (M2) aktif metabolitlerine sistemik maruz kalmada % 13 ve %15 sırasıyla düşme saptanmıştır. Topiramata kararlı durum farmakokinetiği, glibenklamid ile birlikte verilmesinde etkilenmez. Topiramata tedavisine glibenklamid eklendiğinde veya glibenklamid tedavisine topiramata eklendiğinde, hastaların diyabetik hastalık durumu rutin olarak ve büyük dikkatle izlenmelidir.

Diğerleri: Topiramata diğer nefrolitiazis oluşturmaya yatkın ajanlar ile beraber kullanıldığında, nefrolitiazis riskini arttırabilir. Topiramata kullanırken, bu gibi ajanlardan kaçınılmalıdır, çünkü böbrek taşı oluşum riskini arttıran bir fizyolojik çevre yaratabilirler. Benzodiazepinler ile etkileşim incelenmemiştir.

İlave farmakokinetik ilaç etkileşimleri çalışma sonuçları:

Topiramata ve diğer ajanlar arasında farmakokinetik ilaç etkileşim potansiyelini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Etkileşimin sonucu olarak C_{maks} veya EAA değişiklikleri aşağıda özetlenmiştir. İkinci kolon (eşlik eden ilaç konsantrasyonu) topiramata eklendiğinde birinci kolonda listelenen eşlik eden ilacın konsantrasyonuna ne olduğunu açıklamaktadır. Üçüncü kolon (topiramata konsantrasyonu) birinci kolonda listelenen bir ilacın beraber uygulanmasının nasıl topiramata konsantrasyonunu değiştirdiğini açıklamaktadır.

İlave klinik farmakokinetik ilaç etkileşimleri çalışmalarının sonuçların özeti

Kombine kullanılan diğer ilaç	Kombine kullanılan İlaç Konsantrasyonu	Topiramamat Konsantrasyonu*
Amitriptilin	↔ nortriptilin metabolitinde %20 C_{maks} ve EAA artışı	NS
Dihidroergotamin (Oral ve Deri Altına Zerk Olunan)	↔	↔
Haloperidol	↔ azalan metabolitte %31 EAA artışı NS	NS
Propranolol	↔ 4-OH propranolol (TPM 50 mg q12s) için %17 C_{maks} artışı	%16 C_{maks} artışı, %17 EAA artışı (80 mg propranolol q 12s)
Sumatriptan (Oral ve Deri Altına Zerk Olunan)	↔	NS
Pizotifen	↔	↔

*% değerleri tedavideki değişikliklerdir monoterapiye göre ortalama C_{maks} veya EAA

↔	=	ana bileşiğin C_{maks} ve EAA değeri üzerinde etki yok (%15 değişiklik)
NS	=	İncelenmemiştir

Etkileşim çalışmaları Topiramamat'ın amitriptilin, propranolol veya dihidroergotamin mesilat serum düzeylerini önemli şekilde değiştirmedini göstermektedir. Topiramamat'ın bu ilaçların her biriyle kombinasyonu iyi tolere edilmiştir ve doz ayarlaması gerekmemiştir.

Laboratuvar testleri:

Klinik çalışma verilerinin gösterdiğine göre, topiramata serum bikarbonat düzeyinde ortalama 4 mmol/L düşüşe neden olmuştur (bkz Bölüm 4.4 Metabolik Asidoz kullanımına yönelik özel uyarılar ve özel önemler).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XAMATE'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır. Doğum kontrol ilaçları üzerine etkisi için bölüm 4.5.' e bakınız.

Gebelik dönemi:

XAMATE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda XAMATE kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak, hekim potansiyel yararların, fetüs üzerindeki potansiyel risklerden fazla olduğunu düşünmediği sürece XAMATE hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde, uterus içi topiramata maruz kalan erkek bebeklerde diğer antiepileptikler olsun veya olmasın hypospadias görülmüştür, ancak, topiramata ile nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Laktasyon dönemi:

Topiramata sıçanlarda süte geçmektedir. İnsan sütüne topiramata'nın geçişi kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Hastalarda yapılan sınırlı gözlemler, topiramata'nın anne sütüne büyük oranda geçtiğini göstermiştir. XAMATE emzirme süresince kullanılmamalıdır. Emzirmeyi veya antiepileptik ilacı bırakma kararı, ilacın anne üzerindeki faydalı etkileri değerlendirilerek yapılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Topiramát, araç ve makine kullanımı üzerine temel etkilere sahiptir. Diğer tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, topiramát santral sinir sistemi ile ilgili yan etkilere neden olur. Uyku hali, baş dönmesi, sersemlik ya da başka benzeri semptomlara yol açabilir. Topiramát diğer antiepileptik ilaçlara göre daha fazla sedasyon yapabilir. Hastanın aldığı ilaçla ilgili kişisel deneyimi oluşana kadar bu yan etkiler, araç ya da makine kullanan hastalar üzerinde potansiyel tehlike oluşmasına neden olabilirler. Hastalar araba ve makine kullanımı konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdakiler, XAMATE ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen tüm advers ilaç reaksiyonlarıdır. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Epilepsi:

a) Monoterapi:

Yetişkinler:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Kilo kaybı, iştahsızlık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Parestezi, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, şuur bulanıklığı

Yaygın: İnsomnia, hafıza zorluğu, depresyon, konsantrasyon/ilgi zorluğu, nervozizm, hipoestezi, ruh hali sorunları ve anksiyete

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Mide bulantısı

Yaygın: Karın ağrısı

Seyrek: Kabızlık

Çocuklar:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştahsızlık

Yaygın: Kilo kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, şuur bulanıklığı

Yaygın: Konsantrasyon/ilgi zorluğu, yorgunluk, baş dönmesi, parestezi, insomnia, nervozizm

b) Yardımcı tedavi:

Yetişkinler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo kaybı, İştahsızlık, beden işlevlerinde düzensizlik

Çok seyrek: Tat bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Akıl karışıklığı, halsizlik, konsantrasyon/ilgi toplama zorluğu, hafıza zorluğu, baş dönmesi, yorgunluk, dil sorunları, parestezi, psikomotor yavaşlama, şuur bulanıklığı, konuşma bozuklukları/ilgili konuşma sorunları, ajitasyon ve duygusal labilite, depresyon

Yaygın olmayan: Agresif reaksiyon, apati, psikotik semptomlar (halüsinasyon gibi), koordinasyon sorunları, bilişsel sorunlar, koordinasyon sorunları

Göz hastalıkları

Yaygın: Diplopi, nistagmus, anormal görüş

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, mide bulantısı

Kas – iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Yürüme bozukluğu

Çocuklar:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık, kilo kaybı, tükrük artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Şuur bulanıklığı, yorgunluk, insomni, nervozizm, davranışsal sorunlar, konsantrasyon/ilgi toplama zorluğu, agresif reaksiyon, ruh hali sorunları, hafıza zorluğu, hiperkinezi, baş dönmesi, konuşma bozuklukları/ilgili konuşma sorunları, parestezi

Çok seyrek: Duygusal labilite, ajitasyon, apati, bilişsel sorunlar, psikomotor yavaşlama, akıl karışıklığı, halüsinasyon, depresyon

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Mide bulantısı

Migren:

Yetişkinler

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo kaybı, tat bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, parestezi, baş dönmesi, hipoestezi, dil sorunları, şuur bulanıklığı, hafıza zorluğu, konsantrasyon/ilgi toplama zorluğu, insomni, anksiyete, ruh hali sorunları, depresyon

Göz hastalıkları

Yaygın: Anormal görüş

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Mide bulantısı, diyare, dispepsi

Pazarlama sonrası ve diğer deneyimler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni ve nötropeni, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: İştahsızlık

Çok seyrek: Metabolik asidoz, iştah azalması, hiperamonyemi

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Suisidal düşünce, girişim ve suisid, depresyon, ajitasyon, şuur bulanıklığı

Çok seyrek: İnsomnia, akıl karışıklığı durumu, psikotik bozukluk, agresyon, halüsinasyon, ifadesel dil bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Parestezi, havale, baş ağrısı

Çok seyrek: Konuşma bozukluğu, disguzi, hafıza kaybı, hafıza zayıflığı, ilacı bırakma konvulsiyonu

Göz hastalıkları

Seyrek: Görsel bozukluk, görüş bulanıklığı

Çok seyrek: Miyop, dar açılı glokom, göz ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Mide bulantısı

Çok seyrek: Diyare, karın ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Alopesi

Çok seyrek: Deri döküntüsü

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Nefrolitiaz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Seyrek: Yorgunluk

Çok seyrek: Yüksek ateş, anormal hissetme, halsizlik

Araştırmalar

Seyrek: Kilo kaybı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi:

Tabletin aşırı dozda alınması halinde şu belirtiler görülebilir: konvülsiyon, uyku hali, konuşma bozuklukları, bulanık görme, diplopi, dikkat bozukluğu, letarji, anormal koordinasyon, stupor, hipotansiyon, karın ağrısı, ajitasyon, sersemlik ve depresyon. Çoğu vakada klinik sonuçlar şiddetli değildir, fakat topiramate içeren çoklu ilaç aşırı doz alımından sonra ölümler bildirilmiştir.

Topiramate aşırı dozu şiddetli metabolik asidoz ve hipokalemi ile sonuçlanabilir.

96 ve 110 g dozu arasında topiramate alan bir hasta koma halinde hastaneye getirilmiştir ve 20-24 saat süren koma halinin ardından 3-4 gün içinde tamamen iyileşme görülmüştür.

Akut topiramate aşırı doz alımında eğer sindirim yakın zamanda gerçekleşmişse, mide lavajı veya kusmanın uyarılması ile derhal boşaltılmalıdır. Aktif kömürün topiramate *in vitro* adsorbe ettiği görülmüştür. Destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Hemodiyalizin topiramate vücuttan uzaklaştırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Hastanın yeterli sıvı alınması sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antiepileptikler

ATC Kodu: N03AX11

Topiramate, sülfamat süstitüsyonlu monosakkarid türevi bir ajandır. Topiramate'nin antiepileptik etki mekanizması ve migren profilaksisindeki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöron kültürlerinde yapılan elektrofizyolojik ve biyokimyasal çalışmalar, topiramate'nin antiepileptik etkinliğine katkıda bulunabilecek üç özelliğini ortaya çıkarmıştır. Nöronların sürekli depolarizasyonu yoluyla elde edilen tekrarlayan aksiyon potansiyelleri, topiramate tarafından zamana bağımlı olarak inhibe edilmektedir. Bu inhibisyon, sodyum kanallarının durumuna bağlı olan bir blokajı düşündürmektedir. Topiramate'nin, γ -aminobütirat (GABA)'ın, GABA_A reseptörlerini aktive

etme frekansını attırması ve GABA'nın, klorür iyonlarının nöronların içine girişini indükleyici etkisini kuvvetlendirmesi nedeniyle, bu inhibitör nörotransmitterin aktivitesini potansiyelize ettiğini göstermektedir. Bu etkinin bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenil tarafından bloke edilmemesi, ayrıca topiramatin kanalların açık kalma süresini arttırmaması, topiramati GABA_A reseptörlerini modüle eden barbitüratlardan ayırmaktadır. Topiramatin antiepileptik profilinin, benzodiazepinlerinkinden belirgin biçimde farklı olması göz önüne alındığında, benzodiazepinlere duyarlı olmayan bir GABA_A reseptör alt tipini modüle ettiği ileri sürülebilir. Topiramati, eksitatuvar amino asid (glutamat) reseptörünün kainat/AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propiyonik asid) alt tipinin kainat tarafından aktivasyonunu antagonize etmiş; ancak N-metil -D-aspartatın (NMDA), NMDA reseptör alttipini üzerindeki aktivitesine belirgin bir etkide bulunmamıştır. Topiramatin bu etkileri, 1 μ M ile 200 μ M arasında, konsantrasyona bağımlı olup minimal aktivitesi 1 μ M ile 10 μ M aralığında izlenmiştir. Topiramati bunlara ek olarak, karbonik anhidrazın bazı izoenzimlerini bloke etmektedir. Bu farmakolojik etki, bilinen bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozolamidin etkisinden çok daha zayıftır ve topiramatin antiepileptik etkinliğinin temel bileşenlerinden biri olduğu düşünülmemektedir. Diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan tedaviye eklendiği kontrollü ilaç araştırmalarında, topiramatin plazma konsantrasyonları ile klinik etkinliği arasında herhangi bir bağlantı gösterilmemiştir. İnsanlarda toleransa ilişkin herhangi bir kanıt bulunamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Diğer antiepileptik ilaçlar ile karşılaştırıldığında, Topiramatin plazma yarılanma ömrü uzundur, farmakokinetiği doğrusaldır, temel olarak böbrekler yoluyla atılır, proteinlere yüksek oranda bağlanmaz, aktif metabolitlerinin klinik etkinliği yoktur. Topiramati ilaç metabolize edici enzimlerin güçlü inhibitörüdür. Topiramati aç veya tok karnına alınabilir ve plazma topiramati konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesi gerekmez. Klinik çalışmalar topiramatin etkisi veya yan etkileriyle plazma konsantrasyonu arasında bir bağlantı olmadığını göstermiştir.

Emilim:

Topiramati hızlı ve iyi derecede emilir. Sağlıklı gönüllülere oral yoldan 100 mg dozunda uygulandıktan sonra ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna ($C_{maks}=1.5 \mu\text{g/mL}$) ulaşma süresi (t_{maks}) 2-3 saat arasındadır. İdrardan elde edilen radyoaktivite değerlerine göre 100 mg'lık oral ¹⁴C- topiramati dozunun emilim oranı en az %81 olarak bulunmuştur.

Besinlerin topiramatin biyoyararlanımı üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.

Dağılım:

Topiramatin plazma proteinlerine %13-17 oranında bağlanır. Topiramatin eritrositler üzerindeki bağlanma kapasitesinin düşük olduğu, bu bağlanmanın plazma konsantrasyonu 4 µg/mL aştığında gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Dağılım hacmi doz ile ters orantılı bir değişim göstermektedir. Dağılım hacmi 100 ile 1200mg doz aralığında, tek doz uygulamalarında ortalama 0.55-0.8L/kg'dır. Cinsiyetin dağılım hacmi üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Kadınlardaki değerler yaklaşık olarak erkeklerin %50'si oranında bulunmuştur. Bu durumun klinik açıdan değerlendirilme yapılmaksızın kadınlardaki yüksek oranda yağ bulunmasına bağlanmıştır.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı gönüllülerde topiramatin önemli derecede (= %20) metabolize edilmemektedir. Topiramatin ilaç metabolizmasını indükleyen antiepileptik ilaçlar ile beraber kullanıldığında %50 oranında metabolize olmaktadır. İnsan plazması, idrarı ve feçesinde hidrosilasyon, hidroliz ve glukuronidasyon sonucu oluşmuş altı adet metabolit izole edilmiş, özellikleri belirlenmiş ve tanımlanmıştır. Metabolitlerin her biri, ¹⁴C-topiramatin uygulaması sonrasında atılan total radyoaktivitenin %3'ünden azını temsil etmektedir. Topiramatin yapısını büyük ölçüde koruyan iki metabolitin antikonsülzan aktivitelerinin düşük olduğu ya da hiç olmadığı tespit edilmiştir.

Eliminasyon:

İnsanlarda değişmeyen topiramatin ve metabolitlerinin değişmemiş şekilde atılımı temel olarak böbrekler yoluyla gerçekleşir (dozun en az %81'i). Yaklaşık olarak ¹⁴C-topiramatinin %66'si ilk 4 gün içinde değişmeden idrar ile atılır. Günde iki kez 50 mg ve 100 mg uygulamasından sonra ortalama renal klirens yaklaşık olarak 18 ml/dak ve 17 ml/dak. dır. Topiramatinin tübüler reabsorpsiyona uğradığı gösterilmiştir. Bu veri yapılan hayvan çalışmalarında desteklenmiştir ki probenesid ile beraber uygulandığında topiramatinin renal klirensinde anlamlı artma olduğu gösterilmiştir. Oral uygulamayı takiben plazma klirensi yaklaşık 20-30 ml/dakikadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Plazma topiramatin konsantrasyonunun bireyler arası değişkenliği azdır; bu nedenle önceden tahmin edilebilir bir farmakokinetik sergiler. Sağlıklı kişilerde topiramatinin farmakokinetiği lineerdir;

plazma klirensi sabittir ve oral 100 ile 400 mg lık tek doz uygulamalarında, eğrinin altında kalan alan dozla orantılı şekilde artmaktadır.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda plazmada kararlı duruma ulaşma süresi 4 ile 8 gün alabilmektedir. Sağlıklı kişilerde uzun süre günde iki kez 100 mg oral uygulama sonrasında ortalama C_{maks} 6.76 µg/ml olarak saptanmıştır. 50 mg ve 100 mg dozların uzun süreli günde iki kez verilmesinin ardından ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 21 saat civarında bulunmuştur. Günde iki kez 100 ile 400 mg dozlarında alınan topiramatin, uzun süre fenitoin veya karbamazepin ile birlikte verilmesi, plazma topiramatin konsantrasyonlarında dozla orantılı artışlar gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ($CL_{CR} \leq 60$ ml/dak) topiramatin plazma ve renal klirensleri ve son evre böbrek bozukluğu olan kişilerde plazma klirensi azalmaktadır. Sonuç olarak, böbrek bozukluğu olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan kişilere kıyasla belirli bir doz için plazma kararlı durum konsantrasyonlarının daha yüksek olması beklenir.

Karaciğer yetmezliği:

Topiramatin plazmadan hemodiyaliz yoluyla etkin bir şekilde uzaklaştırılabilir. Orta dercede ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda topiramatin plazma klirensi azalır.

Geriatrik popülasyon:

Eğer altta yatan bir böbrek bozukluğu yok ise, plazma topiramatin klirensi değişiklik göstermez.

Pediyatrik popülasyon:

Antiepileptik tedavi alan çocuklarda; tedaviye topiramatin eklendiğinde yetişkinlerdekine benzer bir farmakokinetik profil sergiler. Klirensi doza bağımlı değildir ve kararlı durum konsantrasyonu dozla doğru orantılı bir şekilde artar. Bununla birlikte, çocuklardaki klirens daha hızlıdır ve eliminasyon yarı ömrü daha kısadır. Dolayısıyla aynı mg/kg dozunda uygulanan topiramatin plazma konsantrasyonu, çocuklarda, erişkinlere kıyasla daha düşük olabilir. Hepatik enzimleri indükleyen antiepileptik ilaçlar, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da plazma kararlı durum konsantrasyonlarını azaltır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksiteli konvansiyonel çalışmalara dayanarak, ilacın insanlara hiçbir özel zararının dokunmadığını göstermiştir.

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, topiramate fareler, sıçanlar ve tavşanlarda teratojeniktir. Sıçanlarda, topiramate placentayı engeller. Farelerde genel cenin malformasyonları sayısı, ilaç tedavisi görmüş tüm gruplarda artış göstermiştir, fakat genel veya özel malformasyonlar için hiçbir önemli farklılık veya dozaj-yanıt ilişkisi gözlenmemiştir, bu da malformasyonlara maternal toksisite gibi başka faktörlerin yol açmış olabileceği anlamına gelmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Mannitol

Sodyum nişasta glikolat Tip A

Prejelatinize nişasta L.M.

Krospovidon

Povidon

Magnezyum stearat

Karnauba mumu

Opadry White II OY-LS-28908*

*Opadry White II OY-LS-28908 içeriği:

- Hipromelloz 15cP (E464)
- Hipromelloz 3cP (E464)
- Hipromelloz 50cP (E464)
- Laktoz monohidrat
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol/PEG 4000

6.2. Geçimsizlikler

XAMATE film kaplı tablet'in herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PE/PVDC-alüminyum folyo blisterde 60 tabletlik ambalajlarda, hasta kullanma talimatı ile birlikte kutuda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.

34394 Mecidiyeköy-İSTANBUL

Tel : 0 212 213 63 25 - 26

Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.08.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ