**ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

# ТОПІРАМІН

**(TOPIRAMIN)**

***Склад:***

*діюча речовина:* топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг, або 200 мг;

*допоміжні речовини*: коповідон, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний;

*склад оболонки* Опадрі II біла (для дозування 25 мг): гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), полідекстроза, триетилцитрат, поліетиленгліколь;

*склад оболонки* Опадрі II жовта (для дозування 100 мг): спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172);

*склад оболонки* Опадрі II рожева (для дозування 200 мг): спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки 25 мг:* білого кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком «Т» з одного боку і з відбитком «25» з іншого;

*таблетки 100 мг:* жовтого кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком «Т» з одного боку і з відбитком «100» з іншого;

*таблетки 200 мг:* темно-рожевого кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком «Т» з одного боку і з відбитком «200» з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби. Топірамат. Код АТХ N03A X11.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Топірамат належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Точний механізм, за яким топірамат спричиняє протисудомну та профілактичну дію проти мігрені, невідомий. Електрофізіологічні та біохімічні дослідження на культурах нейронів виявили три властивості, які можуть бути пов'язані з протиепілептичною ефективністю топірамату.

Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує частоту активації $ГАБА_A$-рецепторів γ-амінобутиратом (ГАБА), а також збільшує здатність ГАБА індукувати потік іонів хлору в нейрони, що свідчить про властивість топірамату посилювати активність цього інгібіторного нейротрансмітера. Ця дія не блокується флумазенілом, антагоністом бензодіазепіну. До того ж, топірамат не збільшує час, коли іонні канали є відкритими, що відрізняє топірамат від барбітуратів, які модулюють $ГАБА_A$-рецептори. Топірамат може модулювати бензодіазепін-нечутливий підтип $ГАБА_A$-рецепторів через суттєві відмінності у протиепілептичних властивостях топірамату і бензодіазепінів. Топірамат перешкоджає здатності каїнату активувати підтип каїнат/АМПК (α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота) глутаматних рецепторів, але не має явного впливу на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) серед підтипу NMDA-рецепторів. Ці ефекти топірамату є залежними від концентрації у плазмі крові у межах від 1 мкмоль до 200 мкмоль, з мінімальною активністю у межах від 1 мкмоль до 10 мкмоль.

Крім того, топірамат пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрази. За вираженістю цей фармакологічний ефект топірамату значно поступається відповідному показнику ацетазоламіду – відомому інгібітору карбоангідрази, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

*Фармакокінетика.*

Фармакокінетичний профіль топірамату, порівняно з іншими протиепілептичними лікарськими засобами, характеризується тривалим періодом напіввиведення з плазми крові, лінійністю фармакокінетики, переважно нирковим кліренсом, відсутністю суттєвого зв'язування з білками крові та відсутністю клінічно значущих активних метаболітів.

Топірамат не є потужним індуктором ферментів, які метаболізують лікарські засоби, його можна застосовувати незалежно від прийому їжі, рутинний моніторинг концентрацій топірамату у плазмі крові не потрібен. Клінічні дослідження не показали достовірного зв'язку між концентраціями у плазмі крові та ефективністю або побічними реакціями.

*Всмоктування.* Топірамат всмоктується швидко та ефективно. При пероральному застосуванні 100 мг топірамату здоровим добровольцям середня пікова концентрація у плазмі крові ($C_{max}$) 1,5 мкг/мл досягалася протягом 2–3 годин ($T_{max}$). Після перорального застосування топірамату з радіоактивною міткою та оцінки радіоактивності сечі було встановлено, що середній рівень всмоктування пероральної дози 100 мг $^{14}C$-топірамату становить щонайменше 81 %. Їжа не має клінічно важливого впливу на біодоступність топірамату.

*Розподіл.* З білками плазми крові зв'язується 13–17 % топірамату. Показано, що ділянка зі слабкою здатністю зв'язуватися із топіраматом в/на еритроцитах досягає порога насичення при концентраціях у плазмі крові понад 4 мкг/мл. Об'єм розподілу змінюється обернено пропорційно до дози. Після одноразового прийому дози від 100 до 1200 мг значення середнього уявного об'єму розподілу становить 0,80–0,55 л/кг. Величина об'єму розподілу залежить від статі: у жінок вона становить приблизно 50 % від значень, що спостерігаються у чоловіків, що

пов’язують з більш високим вмістом жирової тканини в організмі жінок; дана різниця не є клінічно важливою.

*Метаболізм.* У здорових добровольців топірамат переважно не піддається метаболізму (~ 20 %). Але у пацієнтів, які отримують супутню терапію протиепілептичними препаратами з відомими властивостями індукувати ферменти, які відповідають за метаболізм лікарських засобів, метаболізм топірамату підвищувався до 50 %. Із плазми крові, сечі та фекалій людини були виділені та ідентифіковані 6 метаболітів, утворених шляхом гідроксилювання, гідролізу та глюкуронідації. Кожен з цих метаболітів становив менше 3 % від загальної радіоактивності сечі після застосування $^{14}$С-топірамату. Дослідження двох метаболітів, що зберегли більшість структури топірамату, виявили, що вони мають невелику або зовсім не мають протисудомної дії.

*Виведення.* Основним шляхом виведення незміненого топірамату (щонайменше 81 % від дози) і його метаболітів у людини є нирки. Близько 66 % дози $^{14}$С-топірамату виділяється у незміненому вигляді із сечею протягом 4 днів. При застосуванні 50 мг та 100 мг топірамату 2 рази на добу середній нирковий кліренс становить близько 18 мл/хв та 17 мл/хв відповідно, що свідчить про канальцеву реабсорбцію топірамату в нирках. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень на щурах, яким топірамат застосовували одночасно з пробенецидом та спостерігали суттєве підвищення ниркового кліренсу топірамату. Після перорального застосування плазмовий кліренс препарату становить 20–30 мл/хв.

*Лінійність.* Топірамат має низьку міжсуб’єктну варіабельність концентрацій у плазмі крові, тому його фармакокінетичні властивості є передбачуваними. Фармакокінетика топірамату є лінійною, плазмовий кліренс залишається постійним, а площа під кривою «концентрація — час» збільшується дозопропорційно після застосування доз у діапазоні від 100 мг до 400 мг здоровим добровольцям. У пацієнтів з нормальною функцією нирок рівноважна концентрація у плазмі крові досягається протягом 4–8 днів. Значення $C_{max}$ після багаторазового перорального застосування 100 мг топірамату 2 рази на добу здоровим добровольцям становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг 2 рази на добу середній період напіввиведення топірамату з плазми крові становить приблизно 21 годину.

*Одночасне застосування з іншими протиепілептичними лікарськими засобами.* Багаторазове застосування топірамату у дозах від 100 до 400 мг 2 рази на добу одночасно з  фенітоїном чи карбамазепіном демонструє дозопропорційне зростання концентрації топірамату у плазмі крові.

*Порушення функції нирок.* У хворих з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ($CL_{CR}$ ≤ 70 мл/хв). Як наслідок, для заданої дози препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок очікуються вищі рівноважні концентрації топірамату у плазмі крові порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Пацієнтам з порушеннями функцій нирок може знадобитися більше часу для досягнення рівноважних концентрацій після прийому кожної дози. Пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок рекомендується половина від звичайної початкової та підтримуючої доз.

Топірамат ефективно виводиться з плазми крові шляхом гемодіалізу. Подовжений час гемодіалізу може спричинити зниження концентрації топірамату нижче рівня, необхідного для підтримання протисудомного ефекту. Для уникнення швидких знижень концентрації топірамату у плазмі крові під час гемодіалізу може потребуватися додаткова доза. При доборі

дози слід враховувати: 1) тривалість діалізного періоду; 2) швидкість кліренсу діалізної системи, що використовується; 3) значення ниркового кліренсу топірамату у пацієнта, який знаходиться на діалізі.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів з порушеннями функцій печінки від середнього до тяжкого ступеня кліренс топірамату знижується в середньому до 26 %. Тому пацієнтам з порушеннями функції печінки топірамат слід застосовувати з обережністю.

*Пацієнти літнього віку.* У пацієнтів літнього віку, які не мають захворювань нирок, плазмовий кліренс топірамату не змінюється.

*Діти (віком до 12 років).*

Фармакокінетика топірамату у дітей, як і у дорослих, яким застосовують Топірамін як додаткову терапію, є лінійною, з кліренсом, не залежним від дози, та з рівноважними концентраціями у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти мають більший кліренс та коротший період напіввиведення. Отже, концентрації топірамату у плазмі крові при застосуванні одних і тих же доз в розрахунку на кілограм маси тіла можуть бути нижчими у дітей порівняно з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, що індукують печінкові ферменти, зменшують рівноважні концентрації топірамату у плазмі крові.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів та лікування нападів, асоційованих із синдромом Леннокса — Гасто.

Для профілактики нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.

***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу.

Профілактика мігрені:

- під час вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- у жінок репродуктивного віку, які не використовують високоефективні засоби контрацепції (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Епілепсія:

- у період вагітності, за винятком ситуацій, коли немає відповідного альтернативного лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- у жінок репродуктивного віку, які не використовують високоефективні засоби контрацепції. Єдиним винятком є жінка, для якої немає відповідної альтернативи, але яка планує вагітність і повністю поінформована про ризики прийому топірамату під час вагітності (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Вплив топірамату на інші протиепілептичні препарати.*

Поєднання прийому топірамату з лікуванням іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідоном) не впливає на значення їх рівноважних концентрацій у плазмі крові, за винятком окремих пацієнтів, у яких одночасне застосування топірамату та фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Це може бути пов’язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту (CYP2C19). Таким чином, у кожного пацієнта, який приймає фенітоїн і має клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові.

Дослідження фармакокінетичних взаємодій у пацієнтів, хворих на епілепсію, показало, що одночасне застосування топірамату в дозах від 100 до 400 мг на добу з ламотриджином не впливає на рівноважні концентрації ламотриджину у плазмі крові. Крім того, не було виявлено змін у рівноважних концентраціях топірамату у плазмі крові під час або після відміни лікування ламотриджином (середня доза – 327 мг на добу).

Топірамат пригнічує фермент CYP2C19 та може взаємодіяти з іншими речовинами, які метаболізуються цим ферментом (наприклад з діазепамом, іміпраміном, моклобемідом, прогуанілом, омепразолом).

*Вплив інших протиепілептичних препаратів на топірамат.*

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час лікування топіраматом може потребувати зміни доз останнього. Дозу слід титрувати до досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Додавання або відміна вальпроєвої кислоти не спричиняє терапевтично значущих змін концентрації топірамату у плазмі крові і відповідно не потребує зміни доз препарату.

Вплив фенобарбіталу і примідону на концентрацію топірамату не досліджували.

Результати зазначених взаємодій наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

| **ПЕП, що додається** | **Концентрація ПЕП** | **Концентрація топірамату** |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Фенітоїн | «** | - |
| Карбамазепін | « | - |
| Вальпроєва кислота | « | « |
| Ламотриджин | « | « |
| Фенобарбітал | « | НД |
| Примідон | « | НД |

« відсутність впливу (зміна ≤15 %);

** підвищення концентрації в окремих пацієнтів;

- = зниження концентрації у плазмі крові;

НД = не досліджувалися;

ПЕП протиепілептичний препарат.

*Взаємодії з іншими лікарськими засобами.*

*Дигоксин.* Під час досліджень із застосуванням одноразової дози площа під кривою «концентрація – час» дигоксину у плазмі крові (AUC) при одночасному прийомі топірамату зменшувалася на 12 %. Клінічне значення цього спостереження не з'ясоване. При призначенні або відміні Топіраміну пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти моніторингу концентрації дигоксину у сироватці крові.

*Засоби, що пригнічують функції ЦНС.* У межах клінічних досліджень одночасне застосування топірамату з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції центральної нервової системи (ЦНС), не вивчали. Не рекомендується приймати Топірамін разом з алкоголем або іншими препаратами, що пригнічують функції ЦНС.

*Препарати звіробою (Hypericum perforatum).* При одночасному застосуванні топірамату та звіробою звичайного існує ризик зниження концентрації топірамату у плазмі крові та зменшення його ефективності. Клінічні дослідження з оцінки цієї взаємодії не проводилися.

*Системні гормональні контрацептиви.* У фармакокінетичних дослідженнях взаємодії лікарських засобів на здорових добровольцях застосування топірамату як монотерапії у дозах 50–200 мг на добу одночасно з комбінованим пероральним контрацептивом (норетиндрон 1 мг етинілестрадіол 35 мкг) не було асоційоване зі статистично значущими змінами середніх концентрацій (AUC) будь-якого з компонентів перорального контрацептива. В іншому дослідженні застосування топірамату в дозах 200, 400 або 800 мг на добу як додаткової терапії до лікування вальпроєвою кислотою у пацієнтів з епілепсією спостерігалося суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу (18 %, 21 % та 30 % відповідно). В обох дослідженнях топірамат (при застосуванні у дозах 50–200 мг на добу здоровим добровольцям та 200–800 мг на добу хворим на епілепсію) не мав суттєвого впливу на концентрацію норетиндрону. Хоча при застосуванні доз 200–800 мг на добу пацієнтам з епілепсією спостерігалося дозозалежне зниження концентрації етинілестрадіолу, при застосуванні доз 50–200 мг на добу здоровим добровольцям суттєвої дозозалежної зміни концентрації етинілестрадіолу виявлено не було. Клінічне значення виявлених змін невідоме. Слід враховувати ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч у пацієнток, які приймають комбіновані пероральні контрацептиви одночасно з Топіраміном. Слід попередити пацієнток про необхідність повідомляти про будь-які зміни у тривалості та

характері кровотеч. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

Клінічне значення змін, що спостерігаються, невідоме. Слід враховувати можливість зниження контрацептивної ефективності та посилення проривних кровотеч у пацієнток, які приймають системні гормональні контрацептиви з Топіраміном. Пацієнток слід попросити повідомляти про будь-які зміни щодо характеру кровотеч. Ефективність контрацепції може знижуватися навіть за відсутності проривної кровотечі. Жінкам, які застосовують системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати додатково використовувати бар'єрний метод контрацепції.

*Препарати літію.* У здорових добровольців спостерігалося зниження (до 18 %) AUC літію при одночасному застосуванні топірамату у дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалася незміненою при одночасному лікуванні топіраматом у дозах 200 мг на добу, тоді як при застосуванні топірамату у дозах 600 мг на добу спостерігалося збільшення AUC літію до 26 %. Рекомендується контролювати концентрацію літію у плазмі крові при одночасному застосуванні з топіраматом.

*Рисперидон.* Дослідження взаємодії, у яких застосовували разові дози здоровим добровольцям і багаторазові дози пацієнтам з біполярними розладами, показали схожі результати. При одночасному застосуванні рисперидону в дозах 1–6 мг на добу з топіраматом у дозах 100, 250 та 400 мг на добу спостерігалося зниження концентрацій рисперидону на 16 % та 33 % AUC при дозах 250 і 400 мг на добу відповідно. Однак відмінності в AUC активної речовини при застосуванні рисперидону як монотерапії та у комбінації з топіраматом не були статистично значущими.

Спостерігалися мінімальні відхилення у фармакокінетиці діючої речовини та активних метаболітів (рисперидон та 9-гідроксирисперидон) і не спостерігалося змін у фармакокінетиці 9-гідроксирисперидону. Також не спостерігалося клінічно значущих змін у системній експозиції активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату. Після додання топірамату у дозах 250–400 мг на добу до лікування рисперидоном у дозах 1–6 мг на добу спостерігалося підвищення частоти побічних реакцій (90 % та 54 % відповідно). Найчастішими побічними реакціями після додання топірамату до лікування рисперидоном були: сонливість (27 % та 12 %), парестезії (22 % та 0 %) та нудота (18 % та 9 % відповідно).

*Гідрохлоротіазид.* У дослідженні взаємодії у здорових добровольців оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій гідрохлоротіазиду (25 мг кожні 24 години) і топірамату (96 мг кожні 12 годин) при монотерапії та одночасному застосуванні. Результати дослідження показали, що при одночасному прийомі топірамату та гідрохлоротіазиду відбувається збільшення $C_{max}$ та AUC топірамату на 27 % та 29 % відповідно. Клінічне значення цих змін невідоме. Призначення гідрохлоротіазиду пацієнтам, які приймають топірамат, може потребувати коригування дози топірамату. Фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду не змінювалися суттєво при супутній терапії топіраматом. Клінічні лабораторні дослідження показали зниження рівня калію у сироватці крові при застосуванні топірамату або гідрохлоротіазиду, яке було більш суттєвим при застосуванні топірамату та гідрохлоротіазиду у комбінації.

При одночасному призначенні пацієнтам топірамату і таких препаратів, як метформін, піоглітазон, необхідно приділяти значну увагу ретельному дослідженню їхнього діабетичного статусу.

*Метформін.* У дослідженні взаємодії у здорових добровольців оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій метформіну та топірамату у плазмі крові при монотерапії

метформіном та одночасному застосуванні метформіну та топірамату. Результати дослідження показали, що середні значення $C_{max}$ та $AUC_{0-12h}$ метформіну збільшувалися на 18 % та 25 % відповідно, тоді як середнє значення CL/F зменшувалося на 20 % при застосуванні метформіну одночасно з топіраматом. Топірамат не впливав на $t_{max}$ метформіну. Клінічне значення впливу топірамату на фармакокінетику метформіну невідоме. При пероральному застосуванні кліренс топірамату з плазми крові знижується при одночасному застосуванні з метформіном. Рівень зміни кліренсу невідомий. Клінічне значення впливу метформіну на фармакокінетику топірамату невідоме.

У випадках призначення або відміни топірамату пацієнтам, які лікуються метформіном, слід регулярно контролювати їх діабетичний статус.

*Піоглітазон.* У дослідженні взаємодії у здорових добровольців оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій топірамату та піоглітазону у плазмі крові при монотерапії піоглітазоном та одночасному застосуванні піоглітазону та топірамату. Спостерігалося зниження $AUC_{\tau,ss}$ піоглітазону на 15 % без змін $C_{max,ss}$. Результат не є статистично значущим. Крім того, спостерігалося зниження $C_{max,ss}$ та $AUC_{\tau,ss}$ активного гідроксиметаболіту на 13 % та 16 % відповідно і зниження $C_{max,ss}$ та $AUC_{\tau,ss}$ активного кетометаболіту на 60 %. Клінічне значення цих результатів не встановлене. При одночасному призначенні пацієнтам топірамату та піоглітазону необхідно регулярно контролювати їх діабетичний статус.

*Глібурид.* У дослідженні взаємодії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій глібуриду у дозі 5 мг на добу при монотерапії та одночасному застосуванні з топіраматом у дозі 150 мг на добу. Спостерігалося зниження $AUC_{24}$ глібуриду на 25 % при одночасному застосуванні з топіраматом. Системний вплив активних метаболітів 4-транс-гідроксиглібуриду (M1) та 3-цис-гідроксиглібуриду (M2) знижувався на 13 % та 15 % відповідно. Одночасне лікування глібуридом не впливало на рівноважні концентрації топірамату.

При одночасному призначенні топірамату та глібуриду необхідно регулярно контролювати діабетичний статус пацієнтів.

*Інші види взаємодій.*

*Лікарські засоби, що сприяють розвитку нефролітіазу.* Одночасне застосування топірамату та інших препаратів, що сприяють розвитку нефролітіазу, підвищує ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування топіраматом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричиняти фізіологічні зміни, які призводять до нефролітіазу.

*Вальпроєва кислота.* Одночасне застосування топірамату разом із вальпроєвою кислотою асоційоване з гіперамоніємію, з енцефалопатією або без, у пацієнтів, які добре переносили монотерапію зазначеними препаратами. У більшості випадків симптоми та ознаки зникали після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна реакція не пов’язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв’язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений.

Повідомлялося про випадки гіпотермії (зниження температури тіла до < 35 °C) при одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти та топірамату як одночасно з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат та вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.

*Варфарин.* Повідомлялося про зниження протромбінового часу / міжнародного нормованого відношення (ПТЧ/МНВ) у пацієнтів, які отримували топірамат у поєднанні з варфарином. Тому МНВ слід ретельно контролювати у пацієнтів, які одночасно отримували топірамат та варфарин.

*Додаткові дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів.*

Для оцінки можливих варіантів фармакокінетичної взаємодії топірамату з іншими лікарськими засобами були проведені додаткові клінічні дослідження. Зміни в $C_{max}$ та AUC у результаті взаємодії наведені у таблиці 2. У першій колонці зазначено лікарський засіб, що застосовується під час супровідної терапії. У другій колонці описані зміни у концентрації лікарського засобу, що застосовується під час супровідної терапії, при додаванні топірамату. У третій колонці (концентрація топірамату) зазначено вплив одночасного застосування лікарського засобу на концентрацію топірамату.

Таблиця 2

Результати додаткових клінічних досліджень фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів

| **ЛЗ, що додається** | **Концентрація ЛЗ**[a] | **Концентрація топірамату**[a] |
|---|---|---|
| Амітриптилін | « 20 % збільшення $C_{max}$ та AUC метаболіту нортриптиліну | НД |
| Дигідроерготамін (перорально та підшкірно) | « | « |
| Галоперидол | « 31 % збільшення AUC метаболіту | НД |
| Пропранолол | « 17 % збільшення $C_{max}$ для 4-ОН пропранололу (топірамат 50 мг кожні 12 годин) | 9 % та 16 % збільшення $C_{max}$ і 9 % та 17 % збільшення AUC (пропранолол 40 мг та 80 мг кожні 12 годин відповідно) |
| Суматриптан (перорально та підшкірно) | « | НД |
| Пізотифен | « | « |
| Дилтіазем | 25 % зменшення AUC для дилтіазему та 18 % зменшення DEA*, і « для DEM* | 20 % збільшення AUC |
| Венлафаксин | « | « |
| Флунаризин | 16 % збільшення AUC (топірамат 50 мг кожні 12 годин)[b] | |

[a] Виражена у відсотках зміна значення $C_{max}$ у плазмі крові або AUC порівняно з монотерапією.

« відсутність впливу на $C_{max}$ та AUC (не більше 15 % від початкових даних).

НД = не досліджувалася.

*DEA дезацетилдилтіазем, DEM N-диметилдилтіазем.

[b] AUC флунаризину зросла на 14 % у пацієнтів, які приймали тільки флунаризин. Зростання впливу може бути пов’язано з його накопиченням під час досягнення стану рівноважних концентрацій.

***Особливості застосування.***

При необхідності швидкої відміни топірамату рекомендоване клінічне спостереження за станом пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, у деяких пацієнтів може спостерігатися зростання частоти нападів або поява нових типів нападів при застосуванні топірамату. Ці явища можуть бути наслідком передозування, зниження концентрацій у плазмі крові протиепілептичних препаратів, які застосовують одночасно, прогресуванням захворювання або парадоксальним ефектом.

Достатня гідратація є дуже важливою при застосуванні топірамату для зниження ризику розвитку нефролітіазу. Вживання достатньої кількості рідини до та під час фізичних навантажень або впливу високих температур зменшує ризик температурозалежних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

*Жінки дітородного віку.*

Перед початком лікування топіраматом жінкам репродуктивного віку слід провести тест на вагітність.

Пацієнтка повинна бути повністю поінформована та розуміти ризики, пов’язані із застосуванням топірамату під час вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Це включає необхідність консультації лікаря, якщо жінка планує вагітність, для обговорення переходу на альтернативні методи лікування перед припиненням застосування контрацептиву, а також негайного звернення до лікаря, якщо вона завагітніла або вважає, що може завагітніти.

*Діти жіночої статі*

Лікарі повинні переконатися, що батьки/опікуни дітей жіночої статі, які приймають топірамат, розуміють необхідність звернутися до лікаря, як тільки у дитини з’явиться менструація. На той час пацієнтці та батькам/опікунам слід надати вичерпну інформацію про ризики, пов’язані з внутрішньоутробним впливом топірамату, а також про необхідність застосування високоефективних засобів контрацепції, як тільки це стане актуальним. Необхідність продовження терапії топіраматом слід переглянути, а також розглянути альтернативні варіанти лікування.

Для медичних працівників та пацієнтів (або батьків/опікунів) доступні освітні матеріали щодо цих заходів. Керівництво для пацієнта повинно бути надане усім жінкам репродуктивного віку, які приймають топірамат, а також батькам/опікунам дітей жіночої статі. Інструкція для пацієнта надається разом з упаковкою Топіраміну.

*Програма запобігання вагітності*

Топірамат може спричинити серйозні вроджені вади розвитку та затримку росту плода при застосуванні вагітною жінкою.

Деякі дані свідчать про підвищений ризик порушень нейророзвитку у дітей, які зазнали впливу топірамату внутрішньоутробно, тоді як інші дані не вказують на такий підвищений ризик (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Олігогідроз.*

Повідомлялося про випадки олігогідрозу (зменшення потовиділення) та ангідрозу, асоційовані із застосуванням топірамату. Зменшення потовиділення та гіпертермія (підвищення температури тіла) можуть виникати головним чином у маленьких дітей, які піддаються впливу високих температур навколишнього середовища.

*Розлади настрою / депресія.*

Повідомлялося про підвищення частоти випадків розладів настрою та депресії під час лікування топіраматом.

*Суїцид / суїцидальні думки.*

Повідомлялося про випадки появи суїцидальних думок та суїцидальної поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Метааналіз плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів показав невелике підвищення ризику суїцидальних думок та поведінки. Механізм розвитку цього явища невідомий, наявні дані не виключають підвищення ризику у зв'язку з застосуванням топірамату.

Під час подвійно сліпих контрольованих досліджень суїцидальні побічні реакції (суїцидальні думки, спроби самогубства та випадки самогубства) відзначалися у 0,5 % пацієнтів, які отримували топірамат (46 з 8652 пацієнтів), і з приблизно у 3 рази вищою частотою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (0,2 %; 8 з 4045 пацієнтів).

Тому рекомендовано відстежувати ознаки суїцидальних думок та поведінки пацієнтів і призначати відповідне лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід звертатися за консультацією до лікаря при першій появі суїцидальних думок та поведінки.

*Нефролітіаз.*

Під час застосування топірамату деякі пацієнти, особливо зі схильністю до нефролітіазу, мають підвищений ризик утворення каменів у нирках і появи пов'язаних з цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль чи біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у нирках у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Крім того, ризик додатково підвищується у пацієнтів, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.

*Порушення функції нирок.*

Пацієнтам з порушенням функції нирок ($CL_{CR}$ ≤ 70 мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю з огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренси топірамату знижені у таких пацієнтів. Пацієнтам з порушенням функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стану рівноважних концентрацій після прийому кожної дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функцій печінки.*

Пацієнтам із порушенням функції печінки топірамат слід призначати з обережністю через можливість зниження кліренсу топірамату.

*Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.*

При застосуванні топірамату повідомлялося про випадки синдрому гострої міопії, асоційованої

із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми включають різке зниження гостроти зору та/або біль в оці. Офтальмологічний огляд може виявити міопію, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемію (почервоніння очей) та підвищений внутрішньоочний тиск. Також може спостерігатися мідріаз. Описаний синдром може бути пов’язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кришталика та райдужної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми виникали протягом першого місяця лікування топіраматом. На відміну від первинної відкритокутової глаукоми, що рідко спостерігається у пацієнтів віком до 40 років, вторинна закритокутова глаукома, пов’язана із застосуванням топірамату, спостерігалась як у дітей, так і у дорослих. Лікування передбачає щонайшвидшу відміну топірамату та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску.

Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології при відсутності відповідного лікування може призвести до серйозних ускладнень, включаючи остаточну втрату зору.

Слід визначити, чи можна призначати топірамат пацієнтам із порушеннями зору в анамнезі.

*Дефекти поля зору.*

У пацієнтів, які отримували лікування топіраматом, спостерігалися дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Під час клінічних досліджень більшість таких явищ мали оборотний характер і зникали після припинення лікування. При появі зорових порушень у будь-який час протягом терапії слід розглянути необхідність відміни лікарського засобу.

*Метаболічний ацидоз.*

При застосуванні топірамату може виникати гіперхлоремічний, не пов’язаний із дефіцитом аніонів метаболічний ацидоз (тобто зниження концентрації бікарбонатів у плазмі крові нижче норми у разі відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів у сироватці крові є наслідком пригнічення топіраматом карбоангідрази у нирках. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявитися у будь-який час протягом лікування топіраматом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (у середньому на 4 ммоль/л при застосуванні дорослим пацієнтам у дозі 100 мг на добу і близько 6 мг/кг маси тіла на добу при застосуванні дітям). У деяких випадках у пацієнтів відзначалося зниження концентрації нижче рівня 10 ммоль/л. Деякі захворювання або заходи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад захворювання нирок, тяжкі респіраторні захворювання, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, прийом деяких лікарських засобів), можуть бути додатковими факторами, що посилюють вплив топірамату на зниження бікарбонатів.

Хронічний метаболічний ацидоз підвищує ризик утворення ниркових каменів та потенційно може призвести до виникнення остеопенії.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Вплив топірамату на ускладнення, пов’язані з кістковою тканиною, систематично не досліджувався ні у дітей, ні у дорослих пацієнтів.

Залежно від основного захворювання, при лікуванні топіраматом рекомендується здійснювати відповідні дослідження, включаючи визначення рівня бікарбонатів у сироватці крові. У разі наявності симптомів або ознак (наприклад дихання Куссмауля, задишка, анорексія, нудота, блювання, підвищена втомлюваність, тахікардія або аритмія), що вказують на метаболічний

ацидоз, рекомендується дослідження рівня бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні та прогресуванні метаболічного ацидозу рекомендується зменшити дозу або припинити застосування топірамату (шляхом поступового зниження дози).

Пацієнтам з факторами ризику появи метаболічного ацидозу топірамат слід призначати з обережністю.

*Порушення когнітивних функцій.*

Когнітивні порушення при епілепсії зумовлені багатьма факторами і можуть бути пов'язані з основною причиною захворювання, безпосередньо епілепсією або протиепілептичним лікуванням. Відомо про випадки погіршення когнітивних функцій у дорослих, які отримували лікування топіраматом, що вимагали зниження дози або відміни лікування препаратом. Однак наявних даних досліджень впливу топірамату на когнітивні функції у дітей недостатньо — зв'язок потребує подальшого вивчення.

*Гіперамонемія та енцефалопатія.*

Повідомлялося про гіперамонемію з енцефалопатією або без неї при лікуванні топіраматом (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку гіперамонемії при застосуванні топірамату залежить від дози. Про розвиток гіперамонемії повідомляють частіше, коли топірамат застосовують одночасно з вальпроєвою кислотою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо у пацієнта розвивається незрозуміла млявість або зміни психічного стану, пов'язані з монотерапією топіраматом або додатковою терапією, рекомендується розглянути питання про гіперамоніємічну енцефалопатію та визначення рівня аміаку в крові.

*Особливості дієти.*

Під час лікування топіраматом деякі пацієнти можуть втрачати масу тіла, тому рекомендується контроль маси тіла. При зменшенні маси тіла під час прийому топірамату слід розглянути доцільність підтримуючої дієти або посиленого харчування.

*Непереносимість лактози.*

Таблетки, вкриті оболонкою, містять лактозу. Пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, лактазною недостатінстю або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не застосовувати лікарський засіб.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Ризик, пов'язаний з епілепсією та застосуванням протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) загалом.*

Жінкам репродуктивного віку, а особливо жінкам, які планують завагітніти, та вагітним жінкам, слід отримати консультацію спеціаліста щодо потенційного ризику для плода, спричиненого як нападами, так і протиепілептичним лікуванням. Необхідність лікування ПЕЛЗ слід переглянути, якщо жінка планує завагітніти. У жінок, які лікуються від епілепсії, слід уникати раптового припинення терапії ПЕЛЗ, оскільки це може призвести до раптових нападів, що можуть мати серйозні наслідки для жінки та плоду. За можливості слід надавати перевагу

монотерапії, оскільки терапія кількома ПЕЛЗ може бути пов’язана з вищим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія, залежно від супутніх протиепілептичних препаратів.

*Ризик, пов’язаний із застосуванням топірамату.*

Топірамат продемонстрував тератогенний вплив на мишей, щурів та кролів. У щурів топірамат долає плацентарний бар’єр.

У людини топірамат проникає через плаценту: в пуповинній та материнській крові спостерігаються подібні концентрації.

Дані реєстру вагітностей свідчать, що у новонароджених, чиї матері застосовували топірамат як монотерапію:

Серйозні вроджені вади розвитку та затримка росту плода

- існує підвищений ризик розвитку вроджених вад (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія та аномалії різних систем організму) внаслідок застосування топірамату під час I триместру вагітності. Дані щодо вагітностей Північноамериканського реєстру протиепілептичних лікарських засобів (NAAED) вказують на майже у 3 рази вищу частоту випадків виникнення вад розвитку (4,3 %) при монотерапії топіраматом порівняно з контрольною групою (1,4 %), яка не приймала протиепілептичних препаратів. Крім того, дані інших досліджень вказують на підвищення ризику тератогенних ефектів при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами порівняно із їх застосуванням як монотерапії. Як повідомляється, ризик залежить від дози; ефекти спостерігались при всіх дозах. У жінок, які отримували топірамат і у яких народилася дитина з вродженими вадами розвитку, існує підвищений ризик появи вад розвитку у наступних вагітностях при дії топірамату.

- збільшується частота випадків народження дітей з малою масою тіла (<2500 г) порівняно з контрольною групою;

- збільшується частота випадків затримки внутрішньоутробного росту плода (SGA; визначають при масі тіла новонародженого нижче 10-го процентилю з поправкою на гестаційний вік та стратифікацією за статтю). Віддалені наслідки SGA немовлят не встановлені.

Розлади нейророзвитку

- Дані двох обсерваційних популяційних моніторингових досліджень, проведених на основі майже однакового набору даних у скандинавських країнах, свідчать про те, що поширеність розладів аутистичного спектру, інтелектуальної недостатності або синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) у майже 300 дітей матерів, хворих на епілепсію, які приймали топірамат в утробі матері, може бути у 2-3 рази вищою, ніж у дітей матерів, хворих на епілепсію, які не приймали ПЕЛЗ. Третє обсерваційне когортне дослідження, проведене в США, не виявило підвищеної кумулятивної частоти цих наслідків до 8-річного віку у приблизно 1000 дітей матерів, хворих на епілепсію, які отримували топірамат в утробі матері, порівняно з дітьми матерів, хворих на епілепсію, які не отримували ПЕЛЗ.

*Призначення при епілепсії.*

- Топірамат протипоказаний у період вагітності, за винятком ситуацій, коли немає відповідного альтернативного лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

- Жінка повинна бути повністю поінформована про ризики застосування топірамату під час вагітності та розуміти їх. Це включає обговорення ризиків неконтрольованої епілепсії для вагітності.

- Якщо жінка планує завагітніти, слід докласти зусиль для переходу на відповідне альтернативне лікування перед відміною контрацепції.

- Якщо жінка завагітніла під час прийому топірамату, її слід негайно направити до лікаря для переоцінки лікування топіраматом та розгляду альтернативних варіантів лікування.

- Якщо топірамат застосовують під час вагітності, пацієнтку слід направити до лікаря для обстеження та консультування щодо вагітності. Слід проводити ретельний пренатальний моніторинг.

*Призначення для профілактики мігрені.*

Топірамат протипоказаний для профілактики мігрені у жінок у період вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

*Жінки репродуктивного віку (всі показання)*

Топірамат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують високоефективні засоби контрацепції. Єдиним винятком є жінки з епілепсією, для яких немає відповідної альтернативи, але які планують вагітність і повністю поінформовані про ризики, пов’язані з прийомом топірамату під час вагітності (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Під час лікування та протягом щонайменше 4 тижнів після припинення лікування препаратом Топірамін слід використовувати принаймні один високоефективний метод контрацепції або дві додаткові форми контрацепції, включаючи бар’єрний метод (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У жінок з репродуктивним потенціалом слід розглянути альтернативні терапевтичні варіанти.

Перед початком лікування топіраматом жінкам репродуктивного віку слід провести тест на вагітність.

Пацієнтка повинна бути повністю проінформована та розуміти ризики, пов’язані із застосуванням топірамату під час вагітності. Це включає необхідність консультації лікаря, якщо жінка планує вагітність, і негайного звернення до лікаря, якщо вона завагітніла або думає, що може бути вагітною та приймає топірамат.

Для жінок з епілепсією слід також брати до уваги ризик впливу неконтрольованої епілепсії на вагітність (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Щодо лікування дітей жіночої статі – див. розділ «Особливості застосування».

Період годування груддю

Під час досліджень на тваринах було виявлено виділення топірамату у грудне молоко. Екскреція топірамату у грудне молоко людини не вивчалася під час контрольованих

досліджень. За деякими спостереженнями, топірамат проникає у грудне молоко у значних кількостях. Ефекти, що спостерігалися у новонароджених/немовлят, матері яких проходили терапію топіраматом у період грудного вигодовування, включають діарею, сонливість, дратівливість та неадекватне збільшення ваги.

Тому слід прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення/утримання від терапії топіраматом з урахуванням переваг грудного вигодовування для дитини та переваг терапії топіраматом для жінок (див. розділ «Особливості застосування»).

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу топірамату на фертильність. Вплив топірамату на фертильність людини не встановлений.

## *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Топірамат має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Топірамат діє на центральну нервову систему і може спричиняти сонливість, запаморочення та інші симптоми. Він також може спричинити зорові порушення та/або розмитість зору. Зазначені побічні реакції можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем або працюють з технікою, особливо у тому випадку, коли пацієнт ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

## *Спосіб застосування та дози.*

Лікування рекомендується розпочинати з низької дози з подальшим поступовим підбиранням ефективної дози, щоб уникнути залежних від дози побічних ефектів. Підвищувати дозу потрібно залежно від клінічної відповіді. Таблетки не слід розламувати. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Контроль концентрацій топірамату у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування препаратом. У рідкісних випадках призначення топірамату як додаткової терапії при лікуванні фенітоїном може потребувати коригування дози фенітоїну для досягнення оптимального клінічного ефекту. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну як додаткової терапії при лікуванні топіраматом може потребувати коригування дози  препарату.

Відміну протиепілептичних препаратів, включно з топіраматом, слід здійснювати поступово з метою мінімізації можливості виникнення нападів або збільшення їх частоти, незалежно від того, чи мають пацієнти випадки нападів епілепсії в анамнезі. Під час клінічних досліджень добові дози зменшували на 50–100 мг зі щотижневим інтервалом для дорослих, хворих на епілепсію, та на 25–50 мг для дорослих, які приймали топірамат у дозуванні до 100 мг на добу з метою профілактики мігрені. У ході клінічних досліджень з участю дітей відміну топірамату проводили поступово, за 2–8 тижнів.

*Монотерапія епілепсії*.

При відміні супутніх протиепілептичних препаратів з метою монотерапії топіраматом необхідно враховувати можливий вплив цього кроку на частоту нападів. Якщо безпека не вимагає термінової відміни супутнього протиепілептичного препарату, рекомендується поступове зниження його дози на ⅓ кожні 2 тижні. При відміні препаратів, що є індукторами печінкових ферментів, концентрації топірамату в крові будуть зростати. У таких ситуаціях при наявності клінічних показань дозу лікарського засобу можна зменшити.

*Дорослі.*

Дозу слід титрувати залежно від клінічної відповіді. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 25 або 50 мг на добу (добову дозу застосовувати у 2 прийоми). Якщо пацієнт не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або зменшити крок підвищення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії у дорослих – від 100 до 200 мг на добу, розподілених на 2 прийоми. Максимальна рекомендована доза – 500 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію топіраматом у дозі 1000 мг на добу. Зазначені рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку у разі відсутності у них захворювань нирок.

*Діти (віком від 6 років).*

Дозу для дітей слід титрувати залежно від клінічної відповіді. Лікування дітей віком від 6 років слід розпочинати з прийому 0,5–1 мг/кг на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 0,5–1 мг/кг на добу (добову дозу застосовувати за 2 прийоми). Якщо дитина не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або зменшити крок підвищення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії у дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (це близько 2 мг/кг маси тіла на добу для дітей віком від 6 до 16 років).

Додаткова терапія епілепсії (парціальні напади з наявністю або відсутністю вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса — Гасто).

Дорослі.

Лікування розпочинати з прийому 25–50 мг на ніч протягом 1 тижня. Повідомлялося про застосування  нижчих початкових доз, однак їх не вивчали систематично. Далі дозу збільшувати з тижневим або двотижневим інтервалом на 25–50 мг на добу (добову дозу застосовувати за 2 прийоми). У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі лікарського засобу 1 раз на добу.

Під час клінічних досліджень застосування топірамату як додаткової терапії мінімальна ефективна доза становила 200 мг. Звичайна добова доза становить 200–400 мг на добу у 2 прийоми.

Зазначені рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку у разі відсутності у них захворювань нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти (віком від 2 років).

Рекомендована загальна добова доза топірамату як додаткової терапії становить приблизно 5–9 мг/кг маси тіла на добу у 2 прийоми. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг (або менше з розрахунку 1–3 мг/кг маси тіла на добу) на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 1–3 мг/кг маси тіла на добу (добову дозу застосовувати у 2 прийоми) до досягнення терапевтичного ефекту. У ході клінічних досліджень вивчали дози до 30 мг/кг маси тіла на добу, які загалом добре переносилися.

Мігрень.

Дорослі.

Рекомендована загальна добова доза топірамату для профілактики нападів мігрені становить 100 мг, розподілених на 2 прийоми. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг ввечері протягом 1 тижня з подальшим збільшенням на 25 мг на добу з інтервалом 1 тиждень після кожного підвищення дози. Якщо пацієнт не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози.

У деяких пацієнтів клінічна відповідь досягається при застосуванні 50 мг топірамату на добу. Під час клінічних досліджень пацієнти отримували до 200 мг топірамату на добу. Таке дозування може бути ефективним для деяких пацієнтів, однак рекомендовано призначати його з обережністю, щоб запобігти підвищенню частоти виникнення побічних реакцій.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функцій нирок. З огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренси топірамату знижені у пацієнтів з порушеною функцією нирок ($CL_{CR}$ ≤70 мл/хв), таким пацієнтам топірамат слід призначати з обережністю. У разі порушення функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стійкого стану після прийому кожної дози. Рекомендується половина звичайної початкової та підтримуючої дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Топірамат видаляється з плазми крові під час гемодіалізу, тому пацієнтам з останньою стадією ниркової недостатності у дні проведення гемодіалізу рекомендовано призначати додаткову дозу препарату, яка становить приблизно половину звичайної добової дози. Додаткову дозу слід розподілити на 2 прийоми та застосовувати на початку та після завершення процедури гемодіалізу. Додаткова доза може відрізнятися залежно від характеристик діалізної системи, що використовується (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки. Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від помірного до тяжкого ступеня топірамат слід призначати з обережністю, зважаючи на знижений кліренс топірамату.

Пацієнти літнього віку. Для лікування пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібне, якщо вони не мають порушень функції нирок.

Діти жіночої статі та жінки репродуктивного віку. Лікування топіраматом повинен розпочинати та контролювати лікар, який має досвід лікування епілепсії або мігрені. Для дівчаток та жінок репродуктивного віку слід розглянути альтернативні варіанти лікування. Потреба в лікуванні топіраматом у цих групах населення повинна переглядатися щонайменше один раз на рік (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

-

***Діти.***

*Монотерапія епілепсії.*

Застосовувати дітям віком від 6 років.

*Додаткова терапія (парціальні напади, із вторинною генералізацією або без такої, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса — Гасто).* Застосовувати дітям віком від 2 років.

***Передозування.***

*Симптоми.*

Повідомлялося про випадки передозування топірамату. Ознаки та симптоми передозування топіраматом включали судоми, сонливість, порушення мовлення, розмитість зору, диплопію, порушення мислення, порушення координації, летаргію, ступор, артеріальну гіпотензію, біль у животі, ажитацію, запаморочення та депресію. У більшості випадків не було тяжких клінічних наслідків, але були зареєстровані летальні випадки після передозування із застосуванням комбінації кількох лікарських засобів, у тому числі топірамату.

Передозування топірамату може спричинити тяжкий метаболічний ацидоз (див. «Особливості застосування»).

*Лікування.*

При гострому передозуванні топірамату, якщо з моменту прийняття пройшло небагато часу, необхідно одразу промити шлунок або спровокувати блювання. У ході дослідження *in vitro* було встановлено, що активоване вугілля адсорбує топірамат. При необхідності симптоматичної терапії пацієнтам рекомендується вживати багато рідини. Ефективним заходом виведення топірамату з організму є гемодіаліз.

***Побічні реакції.***

Профіль безпеки топірамату оцінювали за даними клінічних досліджень застосування топірамату як додаткової терапії для лікування первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів, парціальних нападів, нападів, асоційованих із синдромом Леннокса — Гасто, та як монотерапії для лікування вперше чи нещодавно діагностованої епілепсії або для профілактики мігрені у 4111 пацієнтів (3182 отримували топірамат і 929 – плацебо), які брали участь у 20 подвійно сліпих дослідженнях, та 2847 пацієнтів, які брали участь у 34 відкритих дослідженнях. Більшість побічних реакцій були від легкого до помірного ступеня тяжкості. У наведеній нижче таблиці 3 перелічені побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговому періоді. За частотою небажані реакції класифіковані таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10000 до <1/1000) та невідомо (частота не може бути встановлена з доступних даних).

Найчастішими побічними реакціями з частотою появи > 5 % та більшою частотою, ніж у групі

плацебо, у ході досліджень із застосуванням топірамату були: анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку (дисгевзія), гіпестезія, летаргія, порушення пам’яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла.

Таблиця 3

| Система органів/частота | Побічні реакції |
|---|---|
| *Інфекції та інвазії* | |
| Дуже часто | Назофарингіт* |
| *З боку крові та лімфатичної системи* | |
| Часто | Анемія |
| Нечасто | Лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинофілія |
| Рідко | Нейтропенія* |
| *З боку імунної системи* | |
| Часто | Гіперчутливість |
| Невідомо | Алергічний набряк*, набряк кон’юнктиви* |
| *З боку метаболізму* | |
| Часто | Анорексія, зниження апетиту |
| Нечасто | Метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, підвищення апетиту, полідипсія |
| Рідко | Гіперхлоремічний ацидоз, гіперамонемія*, гіперамонемічна енцефалопатія* |
| *З боку психіки* | |
| Дуже часто | Депресія |
| Часто | Брадифренія, безсоння, порушення експресивного мовлення, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, агресія, порушення настрою, схвильованість, перепади настрою, депресивний настрій, злість, незвична поведінка |
| Нечасто | Суїцидальні думки, спроба самогубства, галюцинації, психотичні порушення, слухові галюцинації, зорові галюцинації, апатія, порушення спонтанного мовлення, порушення сну, афективна лабільність, зниження лібідо, неспокій, плач, дисфемія, ейфорічний настрій, параноя, персеверація, панічна атака, плаксивість, порушення здатності читати, первинне безсоння, сплощення емоційного афекту, незвичне мислення, втрата лібідо, байдужість, інтрасомнічний розлад, відволікання, раннє пробудження, панічні реакції, піднесений настрій |
| Рідко | Манія, розлади панічного типу, відчуття відчаю*, гіпоманія |
| Невідомо | Аноргазмія, порушення статевого збудження, зниження відчуття оргазму |
| *З боку нервової системи* | |
| Дуже часто | Парестезія, сонливість, запаморочення |
| Часто | Порушення концентрації уваги, порушення пам’яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення розумової діяльності, розлади психомоторних функцій, конвульсії, порушення координації, тремор, летаргія, гіпестезія, ністагм, дизгевзія, порушення рівноваги, дизартрія, інтенційний тремор, седація |

| | |
|---|---|
| Нечасто | Пригнічення свідомості, великий епілептичний напад, дефект поля зору, комплексні парціальні напади, порушення мовлення, психомоторна гіперактивність, синкопе, сенсорні порушення, слинотеча, гіперсомнія, афазія, повторюваність мовлення, гіпокінезія, дискінезія, постуральне запаморочення, погана якість сну, відчуття печіння, порушення чутливості, паросмія, мозочковий синдром, дизестезія, гіпогевзія, ступор, незграбність, аура, агезія, дизграфія, дисфазія, периферична нейропатія, пресинкопе, дистонія, відчуття «повзання мурашок» |
| Рідко | Апраксія, порушення циркадного ритму сну, гіперестезія, гіпосмія, аносмія, есенціальний тремор, акінезія, відсутність реакції на подразники |
| *З боку органів зору* | |
| Часто | Помутніння зору, диплопія, розлади зору |
| Нечасто | Зниження гостроти зору, скотома, гостра міопія*, незвичні відчуття в очах*, сухість очей, фотофобія, блефароспазм, посилення сльозовиділення, фотопсія, мідріаз, пресбіопія |
| Рідко | Одностороння сліпота, короткочасна сліпота, глаукома, порушення акомодації, змінене візуальне сприйняття глибини, мерехтлива скотома, набряк повік*, нічна сліпота, амбліопія |
| Невідомо | Закритокутова глаукома*, макулопатія*, розлади руху очей*, увеїт |
| *Порушення слуху та вестибулярного апарату* | |
| Часто | Вертиго, тиніт, біль у вухах |
| Нечасто | Глухота, одностороння глухота, нейросенсорна глухота, відчуття дискомфорту у вухах, порушення слуху |
| *З боку серцево-судинної системи* | |
| Нечасто | Брадикардія, синусова брадикардія, пальпітація |
| *З боку судин* | |
| Нечасто | Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, гіперемія, припливи |
| Рідко | Феномен Рейно |
| *Респіраторні порушення* | |
| Часто | Диспное, епістаксис, закладеність носа, ринорея, кашель* |
| Нечасто | Диспное при фізичному навантаженні, параназальна синусова гіперсекреція, дисфонія |
| *З боку шлунково-кишкового тракту* | |
| Дуже часто | Нудота, діарея |
| Часто | Блювання, закреп, біль у верхній частині живота, диспепсія, біль у животі, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, дискомфорт у животі |
| Нечасто | Панкреатит, метеоризм, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у нижній частині живота, гіпестезія слизової оболонки порожнини рота, кровоточивість ясен, здуття живота, відчуття дискомфорту в епігастрії, біль при пальпації живота, гіперсекреція слини, біль у порожнині рота, запах з рота, глосодинія |
| *З боку гепатобіліарної системи* | |
| Рідко | Гепатит, печінкова недостатність |
| *З боку шкіри та підшкірної клітковини* | |
| Часто | Алопеція, висипання, свербіж |
| Нечасто | Ангідроз, гіпестезія обличчя, кропив’янка, еритема, генералізований свербіж, макулярні висипи, знебарвлення шкіри, алергічний дерматит, набряк обличчя |
| Рідко | Синдром Стівенса — Джонсона*, мультиформна еритема*, незвичний запах шкіри, періорбітальний набряк*, локалізована кропив’янка |

| | |
|---|---|
| Невідомо | Токсичний епідермальний некроліз* |
| *З боку скелетно-м’язової та сполучної тканини* | |
| Часто | Артралгія, м’язові спазми, міалгія, м’язові посмикування, м’язова слабкість, м’язово-скелетний біль у грудній клітці |
| Нечасто | Набряк суглобів*, м’язово-скелетна скутість, біль у боці, м’язова втомлюваність |
| Рідко | Відчуття дискомфорту у кінцівках* |
| *З боку сечовидільної системи* | |
| Часто | Нефролітіаз, полакіурія, дизурія, нефрокальциноз* |
| Нечасто | Сечові камені, нетримання сечі, гематурія, інконтиненція, позиви до сечовипускання, ниркова коліка, нирковий біль |
| Рідко | Камені у сечовивідних шляхах, нирковоканальцевий ацидоз* |
| *З боку репродуктивної системи* | |
| Нечасто | Еректильна дисфункція, статева дисфункція |
| *Загальні порушення* | |
| Дуже часто | Підвищена втомлюваність |
| Часто | Пірексія, астенія, роздратованість, розлади ходи, незвичні відчуття, нездужання |
| Нечасто | Гіпертермія, відчуття спраги, грипоподібний стан*, млявість, похолодіння кінцівок, відчуття сп’яніння, відчуття тривожності |
| Рідко | Набряк обличчя, кальциноз |
| Дуже рідко | Генералізований набряк* |
| *Лабораторні показники* | |
| Дуже часто | Зменшення маси тіла |
| Часто | Збільшення маси тіла* |
| Нечасто | Наявність кристалів у сечі, аномальний результат тесту «тандем-хода», знижена кількість лейкоцитів, збільшення рівня печінкових ферментів |
| Рідко | Зниження рівня бікарбонатів у крові |
| *Соціальна поведінка* | |
| Рідко | Нездатність до навчання |

*Побічні реакції, відзначені у постмаркетинговому періоді (спонтанні повідомлення). Їх частоту було вирахувано на основі дані клінічних досліджень

*Особливості профілю безпеки у дітей.*

Відомо про випадки вроджених вад розвитку та обмеження росту плода (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції, що спостерігалися у дітей у ≥ 2 рази частіше, ніж у дорослих, у ході подвійно сліпих контрольованих досліджень: зниження апетиту, підвищення апетиту, гіперхлоремічний ацидоз, гіпокаліємія, розлади поведінки, агресія, апатія, первинне безсоння, суїцидальні думки, порушення концентрації уваги, летаргія, порушення циркадного ритму сну, погана якість сну, посилення сльозовиділення, синусова брадикардія, незвичні відчуття, порушення ходи.

Небажані реакції, які спостерігалися лише у дітей у ході подвійно сліпих контрольованих досліджень: еозинофілія, психомоторна гіперактивність, вертиго, блювання, гіпертермія, пірексія та нездатність до навчання.

Опис окремих побічних реакцій.

*Збільшення ризику кровотеч.*

Лікування із застосуванням топірамату пов’язане з підвищеним ризиком кровотеч. Повідомлення про випадки кровотеч були частішими у групі застосування топірамату, ніж у групі плацебо. Частота серйозних кровотеч у групах топірамату і плацебо становила 0,3 % проти 0,2 % у дорослих пацієнтів і 0,4 %  порівняно з 0 % у дітей.

Випадки кровотеч у групі застосування топірамату варіювали від реакцій середньої тяжкості (носова кровотеча, екхімози і збільшення менструальної кровотечі) до небезпечних для життя кровотеч. Пацієнти, у яких розвивалися тяжкі кровотечі, часто мали супутні стани, що підвищують ризик кровотечі, або приймали лікарські засоби, що спричиняють тромбоцитопенію (інші протиепілептичні  препарати) чи впливають на функцію тромбоцитів або коагуляцію (наприклад, аспірин, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, варфарин, інші антикоагулянти).

***Термін придатності.***

5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

*Таблетки по 25 мг:* по 60 таблеток у флаконах.

*Таблетки по 100 мг та по 200 мг:* по 100 таблеток у флаконах.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.** Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада /

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.