ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОПІРОМАКС 25

(TOPIROMAX 25)

ТОПІРОМАКС 100

(TOPIROMAX 100)

Склад:

діюча речовина: топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); коповідон; тальк; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

покриття для нанесення оболонки Opadry II White (Топіромакс 25): поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171);

покриття для нанесення оболонки Opadry II Yellow (Топіромакс 100): спирт полівініловий, поліетиленгліколь, хіноліновий жовтий (Е 104), тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 25 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми;

таблетки по 100 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Топірамат належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Точний механізм протисудомної та профілактичної дії проти мігрені топірамату невідомий. Виявлено три фармакологічні властивості топірамату, які можуть бути пов'язані з його протиепілептичною ефективністю. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує частоту активації $ГАБА_A$-рецепторів g-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 тривалості часу, коли іонні канали є відкритими, що відрізняє топірамат від барбітуратів, які модулюють $ГАБА_A$-рецептори.

Топірамат може модулювати бензодіазепін-нечутливий підтип $ГАБА_A$-рецепторів внаслідок суттєвих відмінностей 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 дозозалежними при концентрації препарату у плазмі крові 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 ацетазоламіду – відомому інгібітору вугільної ангідрази, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичний профіль топірамату, порівняно з іншими протиепілептичними засобами характеризується тривалим періодом напіввиведення з плазми крові, лінійним характером 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, немає необхідності у моніторингу концентрації топірамату у плазмі крові. Відомо, що 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. Відомо, що 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 складав менше 3 % від загальної радіоактивності сечі після застосування ^{14}С-топірамату. Дослідження двох метаболітів, що зберегли більшість структури топірамату, показали, що вони виявляють невеликий або зовсім не виявляють протисудомного ефекту.

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 у 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 або 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 відомими 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 перебуває 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.

Фармакокінетика у дітей віком до 12 років.

Фармакокінетичні властивості топірамату у дітей, як і в дорослих, виявлені при вивченні додаткової терапії, мають лінійний характер із дозонезалежним кліренсом та сталими рівнями концентрації у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти мають вищий рівень кліренсу та коротший період напіввиведення. Отже, рівні концентрації топірамату у плазмі крові для одних і тих же доз у міліграмах на 1 кг маси тіла можуть бути нижчими для дітей порівняно з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, які індукують печінкові ферменти, зменшують стабільні рівні концентрації топірамату у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

-Монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами.

-Додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів, або з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

-Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування.

Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

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, якщо 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 жінки, для яких немає відповідної альтернативи, але які планують вагітність і повністю поінформовані 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.

Одночасний прийом топірамату та інших протиепілептичних препаратів (фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу, примідону) не впливає на значення їх сталих концентрацій у плазмі крові, за винятком окремих хворих, у яких одночасний прийом топірамату і фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Це може бути пов'язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту (CYP2C19). У кожного хворого, який приймає фенітоїн і в якого розвиваються клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові.

Дослідження фармакокінетичних взаємодій у пацієнтів з епілепсією показало, що додавання топірамату до ламотриджину не впливає на показник сталої концентрації ламотриджину у плазмі крові при дозах топірамату від 100 до 400 мг на добу. Крім того, не було виявлено змін у показниках сталої концентрації топірамату у плазмі крові протягом або після відміни лікування ламотриджином (середня доза – 327 мг на добу).

Топірамат інгібує фермент CYP2C19 і може інтерферувати з іншими речовинами, які метаболізуються цим ферментом (наприклад з діазепамом, іміпраміном, моклобемідом, прогуанілом, омепразолом).

Вплив інших протиепілептичних препаратів на лікарський засіб Топіромакс.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання (або відміна) фенітоїну або карбамазепіну до лікування топірамактом може вимагати зміни доз останнього. Дозу слід підбирати, орієнтуючись на досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

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

Вплив фенобарбіталу і примідону на концентрацію топірамату не досліджували.

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.

Інші лікарські взаємодії.

Дигоксин. Відомо, що 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 топірамату пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти регулярному моніторуванню концентрації дигоксину у сироватці крові.

Засоби, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС). Наслідки одночасного застосування топірамату з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчали. Не рекомендується приймати топірамат одночасно з вживанням алкоголю і препаратами, які спричиняють пригнічення функції ЦНС.

Препарати звіробою (Hypericum perforatum). При одночасному застосуванні топірамату і препаратів звіробою існує імовірність виникнення ризику зменшення плазмових концентрацій топірамату і відповідно – зниження ефективності. Але клінічних досліджень цієї потенційної взаємодії не проводили.

Системні гормональні контрацептиви. Клінічне значення змін, що спостерігаються, невідоме. У пацієнток, які приймають системні гормональні контрацептиви з лікарським засобом Топіромакс слід враховувати можливість зниження ефективності контрацепції та посилення проривних кровотеч. Пацієнток слід попросити повідомляти про будь-які зміни в характері кровотеч. Ефективність контрацепції може знижуватися навіть за відсутності проривних кровотеч. Жінкам, які застосовують системні гормональні контрацептиви, слід рекомендувати також використовувати бар'єрний метод контрацепції.

Препарати літію. Відомо, що у здорових добровольців спостерігалося зниження (до 18 %) AUC літію під час одночасного застосування топірамату у дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалася незміненою під час одночасного лікування 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 проводити моніторинг рівня літію при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рисперидон. Відомо, що дослідження взаємодії, що проводили із застосуванням разових доз за участю здорових добровольців і багаторазових доз за участю пацієнтів з біполярними

розладами, показали схожі результати. При одночасному застосуванні з топіраматом у зростаючих дозах 100, 250 та 400 мг на добу спостерігалося зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) рисперидону, призначеного у дозах 1-6 мг на добу, до 16 % та 33 % для дозувань 250 і 400 мг топірамату на добу відповідно. Однак відмінності в AUC для загальних активних метаболітів при застосуванні тільки рисперидону або у комбінації з топіраматом не є статистично значущими. Спостерігалися мінімальні зміни у фармакокінетиці активних метаболітів (рисперидон 9-гідроксирисперидон), і жодних змін не спостерігалося щодо 9-гідроксирисперидону. Також не спостерігалися клінічно значущі зміни у фармакокінетиці активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату. Після доповнення топірамату (250-400 мг на добу) до терапії рисперидоном (1-6 мг на добу) спостерігалося підвищення частоти проявів побічних реакцій порівняно з періодом лікування до включення топірамату (90 % і 54 % відповідно). Найчастішими побічними реакціями після включення топірамату до лікування рисперидоном були: сонливість, парестезії і нудота.

Гідрохлоротіазид. Відомо, що 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 показники C_{max} та AUC топірамату збільшуються на 27 % та 29 % відповідно. Клінічне значення цих змін невідоме. Призначення гідрохлоротіазиду пацієнтам, які приймають топірамат, може вимагати коригування дози топірамату. Фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду не піддавалися значним змінам при супутній терапії топіраматом. Дослідження показали зниження рівня калію у сироватці крові при застосуванні топірамату або гідрохлоротіазиду, яке було суттєвішим при застосуванні топірамату та гідрохлоротіазиду у комбінації.

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 та 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.

Глібенкламід. У дослідженні взаємодії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу оцінювали

фармакокінетику рівноважних концентрацій глібенкламіду у дозі 5 мг на добу при монотерапії та одночасному застосуванні з топіраматом у дозі 150 мг на добу. Спостерігалося зниження AUC_{24} глібенкламіду на 25 % при одночасному застосуванні з топіраматом. Системний вплив активних метаболітів 4-транс-гідроксиглібенкламіду (М1) та 3-цис-гідроксиглібенкламіду (М2) знижувався на 13 % та 15 % відповідно. Одночасне лікування глібенкламідом не впливало на рівноважні концентрації топірамату.

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

Інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що сприяють розвитку нефролітіазу.

Одночасне застосування топірамату та інших препаратів, що спричиняють виникнення нефролітіазу, може підвищувати 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 з вальпроєвою кислотою спричиняло гіперамоніємію з або без енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили монотерапію зазначеними препаратами. У більшості випадків симптоми зникали після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна дія не пов’язана із фармакокінетичною взаємодією.

Повідомляли про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до < 35 °С, асоційованої з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату як 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 було проведено додаткові клінічні дослідження. Зміни показників C_{max} та AUC у результаті взаємодії наведено у таблиці 2. У першій колонці зазначено лікарський засіб, що застосовується під час супровідної терапії. У другій колонці описано 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

Резюме результатів 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} 4-OH 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 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. Збільшення впливу може бути пов’язано з його накопиченням під час досягнення стану рівноважних концентрацій.

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Топірамат може спричинити серйозні вроджені вади розвитку та затримку росту плода при його застосуванні жінками під час вагітності.

Деякі дані свідчать про підвищений ризик порушень розвитку нервової системи у дітей, які зазнали впливу топірамату внутрішньоутробно, на відміну від дітей, які не зазнали впливу цього лікарського засобу (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінки репродуктивного віку

Перед початком лікування топіраматом жінок репродуктивного віку необхідно обстежити 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 з фахівцем, якщо жінка планує вагітність, щоб обговорити перехід на альтернативні методи лікування до припинення контрацепції, а також негайного звернення до фахівця, якщо вона завагітніла або вважає, що може завагітніти.

Діти жіночої статі.

• Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі, які приймають топірамат, розуміють необхідність звернутися до фахівця після того, як у дитини настане менархе. У цей час пацієнтці та батькам/опікунам слід надати вичерпну інформацію про ризики, пов'язані з внутрішньоутробним впливом топірамату, а також про необхідність використання високоефективних засобів контрацепції, як тільки це стане доцільним. Необхідність продовження терапії топіраматом слід переоцінити, а також розглянути альтернативні варіанти лікування.

• Для медичних працівників та пацієнтів (або батьків/опікунів) доступні освітні матеріали щодо цих заходів.

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

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, прогресування захворювання чи 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 може зменшити ризик температурозалежних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Олігогідроз.

Повідомляли про випадки олігогідрозу (зменшення потовиділення), 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.

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

Суїцид/суїцидальні думки.

Повідомляли про випадки появи суїцидальних думок та суїцидальної поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Відомо, що метааналіз плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів показав невелике підвищення ризику суїцидальних думок та поведінки. Механізм розвитку цього явища

невідомий, наявні дані не виключають можливості підвищення ризику у зв'язку з застосуванням топірамату.

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

Нефролітіаз.

Деякі пацієнти, особливо зі схильністю до нефролітіазу, можуть мати підвищений ризик утворення каменів у нирках і появи пов'язаних із цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль або біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачати виникнення каменів під час прийому топірамату. Крім того, ризик додатково підвищується у пацієнтів, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.

Порушення функцій нирок.

Пацієнтам з порушеннями 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. Рекомендації щодо дозування пацієнтам з відомим порушенням функції нирок наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Порушення функцій печінки.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки топірамат слід призначати з обережністю внаслідок можливості зниження кліренсу топірамату.

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.

При застосуванні топірамату повідомляли про випадки синдрому гострої міопії, асоційованої із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми включають різке зниження гостроти зору та/або біль у 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 постійну втрату зору.

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

Дефекти поля зору.

У пацієнтів, які отримували лікування топіраматом, спостерігались дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Повідомляли, що під час клінічних досліджень більшість таких випадків мала зворотний характер і зникала після припинення

лікування. При появі візуальних дефектів у будь-який час протягом терапії слід розглянути необхідність відміни препарату.

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 при 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 концентрації 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 рівень бікарбонатів у сироватці крові. У разі наявності симптомів або ознак (наприклад дихання Куссмауля, задишка, анорексія, нудота, блювання, надмірна 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 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. У літературних джерелах є повідомлення про випадки погіршення когнітивних функцій у дорослих, які отримували лікування топіраматом, що вимагали зниження дози або відміну лікування препаратом. Однак існуючі дані досліджень впливу топірамату на когнітивні функції у дітей є недостатніми, 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»).

Пацієнтам, у яких 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. Якщо у пацієнта під час застосування топірамату зменшується маса тіла, може бути рекомендована підтримуюча дієта або посилене харчування.

Препарат містить лактозу, тому не рекомендований пацієнтам з недостатністю лактази, галактоземією або синдромом порушення всмоктування глюкози або галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ризик пов'язаний з епілепсією та застосуванням протиепілептичних лікарських засобів.

Жінкам репродуктивного віку, а особливо жінкам, які планують вагітність, та вагітним жінкам, слід отримати консультацію фахівця щодо потенційних ризиків для плода, спричинених як судомами, так і протиепілептичним лікуванням. При плануванні вагітності слід переглянути необхідність лікування протиепілептичними лікарськими засобами. Жінкам, які отримують протиепілептичні засоби, слід уникати раптового припинення лікування, оскільки це може призвести до загострення нападів та спричинити серйозні наслідки як для жінки, так і для плода. При можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами ризик виникнення вроджених вад вищий.

Ризик, пов’язаний із застосуванням топірамату. Топірамат продемонстрував тератогенний вплив на мишей, щурів та кролів. У щурів топірамат проникає через плацентарний бар’єр.

У людини топірамат проникає через плаценту, і подібні концентрації визначаються в пуповині та материнській крові.

Клінічні дані реєстру вагітностей свідчать, що новонароджені, які зазнали внутрішньоутробного впливу топірамату як монотерапії, мають:

Серйозні вроджені вади розвитку та затримку росту плода

- підвищений ризик розвитку вроджених вад (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 %) порівняно з контрольною групою, яка не приймала протиепілептичних препаратів (1,4 %). Дані обсерваційного популяційного реєстрового дослідження, проведеного в Скандинавських країнах, свідчать про 2-3-кратне збільшення частоти серйозних вроджених вад розвитку (до 9,5 %) порівняно з контрольною групою, яка не приймала ПЕП (3,0 %). Крім того, дані інших досліджень вказують на підвищення ризику тератогенних ефектів при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами порівняно їх застосуванням як монотерапії. Як повідомляється, ризик залежить

від дози; ефекти спостерігались при застосуванні всіх доз. У жінок, які отримували топірамат і у яких народилася дитина з вродженими вадами розвитку, виявляється підвищений ризик вроджених вад розвитку у наступних вагітностях при дії топірамату.

- Збільшення частоти випадків народження дітей з малою масою (<2500 грамів) порівняно з контрольною групою.

- Збільшення частоти випадків затримки внутрішньоутробного росту плода (SGA; визначають при масі тіла новонародженого нижче 10-го процентилю з поправкою на гестаційний вік та стратифікацією за статтю). У Північноамериканському реєстрі вагітних, які приймають протиепілептичні препарати, ризик SGA у дітей жінок, які отримують топірамат, становив 18 % порівняно з 5 % у дітей жінок без епілепсії, які не отримують ПЕП. Віддалені наслідки SGA немовлят не встановлені.

Розлади нервового розвитку

- Дані двох обсерваційних популяційних реєстрових 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, матері яких страждають на епілепсію і використовували топірамат під час вагітності, була у 2-3 рази вищою, ніж у дітей матерів з епілепсією, які не приймали ПЕП під час вагітності. Третє обсерваційне когортне дослідження, проведене в США, не виявило підвищеної кумулятивної частоти цих наслідків до 8-річного віку у приблизно 1000 дітей, матері яких страждають на епілепсію і використовували топірамат під час вагітності, порівняно з дітьми матерів з епілепсією, які не отримували ПЕП.

Призначення при епілепсії. Топірамат протипоказаний у період вагітності, якщо немає відповідного альтернативного лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

- Жінка репродуктивного віку 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 вагітність, слід докласти зусиль для переходу на відповідне альтернативне лікування до відміни контрацепції.

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

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

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

Жінки репродуктивного віку

Топірамат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективні 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 щонайменше протягом 4 тижнів після припинення лікування топіраматом слід використовувати принаймні один з високоефективних методів контрацепції (наприклад, внутрішньоматкову спіраль) або дві додаткові форми контрацепції, включаючи бар'єрний метод (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Жінкам репродуктивного віку слід розглянути альтернативні методи лікування.

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. Це включає необхідність консультації фахівця, якщо жінка планує вагітність, та негайного звернення до фахівця, якщо вона завагітніла або вважає, що може бути вагітною і приймає топірамат.

Для жінок, хворих на епілепсію, слід також враховувати ризик неконтрольованої епілепсії для вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застсування»).

Для дітей жіночої статі див. розділ «Особливості застосування».

Період годування груддю.

Відомо, що під час досліджень на тваринах було виявлено виділення топірамату у грудне молоко. Екскрецію топірамату у грудне молоко людини не вивчали під час контрольованих досліджень. Обмежені спостереження припускають, що топірамат проникає у грудне молоко у значних кількостях. Ефекти, які спостерігались у новонароджених/немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, включають діарею, сонливість, дратівливість та неадекватне збільшення маси тіла.

Оскільки більшість лікарських засобів проникає у грудне молоко, необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері (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 виникнення сонливості,

запаморочення та інші подібні симптоми. Він також може викликати зорові порушення та/або помутніння зору. Зазначені побічні ефекти досить слабко або помірно виражені, але можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем, або для тих, хто працює з технікою, особливо у випадку, коли пацієнт ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід починати з мінімальної дози, у подальшому поступово добираючи ефективну дозу. Дозу препарату та рівень її підвищення слід підбирати відповідно до ефекту лікування. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

Моніторинг концентрації топірамату у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування препаратом. У рідкісних випадках для досягнення оптимального клінічного ефекту лікування супровідна терапія фенітоїном з топіраматом може потребувати коригування дози фенітоїну. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час супровідної терапії топіраматом може потребувати коригування дози препарату.

Протиепілептичні препарати, включаючи топірамат, слід відміняти поступово, щоб звести до мінімуму можливість виникнення нападів і підвищення частоти нападів незалежно від наявності випадків нападів або епілепсії в анамнезі. Добові дози знижувати на 50-100 мг з тижневим інтервалом у дорослих хворих на епілепсію та на 25-50 мг у дорослих, які одержували топірамат у дозах до 100 мг на добу для профілактики мігрені. Дітям відміну топірамату проводити поступово протягом 2-8 тижнів.

Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку.

Лікування топіраматом повинно бути розпочато та контролюватися лікарем, який має досвід лікування епілепсії або мігрені.

У дітей жіночої статі, жінок репродуктивного віку слід розглянути альтернативні варіанти лікування. Потреба в лікуванні топіраматом у цих групах населення повинна переглядатися щонайменше раз на рік (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Епілепсія.

Монотерапія.

При відміні супутніх протиепілептичних препаратів з метою переходу на монотерапію топіраматом необхідно враховувати можливий вплив цього кроку на частоту нападів. Якщо з міркувань безпеки немає необхідності у терміновій відміні супутніх протиепілептичних засобів, рекомендується послідовне зменшення їх дози приблизно на одну третину від попередньої дози протягом 2 тижнів. Після припинення прийому лікарських засобів з властивостями індукторів ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів, рівні топірамату збільшуються. У таких ситуаціях при наявності клінічних показань дозу топірамату можна знизити.

Дорослі. Дозу слід титрувати залежно від клінічної відповіді. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг топірамату на ніч протягом тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 25-50 мг з тижневим або двотижневим інтервалом та приймати її за два прийоми. Якщо пацієнт не встигає пристосуватися до збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення

дози або більші інтервали між збільшеннями.

Рекомендований рівень початкової цільової дози лікарського засобу Топіромакс при монотерапії у дорослих – від 100 мг до 200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми, а максимальна рекомендована доза становить 500 мг на добу. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію лікарським засобом Топіромакс у дозі 1000 мг на добу. Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих пацієнтів, включаючи пацієнтів літнього віку, при 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 маси тіла топірамату на ніч протягом першого тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 0,5-1 мг/кг маси тіла на добу з тижневим або двотижневим інтервалом; добову дозу можна розділяти на 2 прийоми. Якщо дитина не може пристосуватися до режиму підбору дози, можна застосувати менш значне збільшення дози або триваліші інтервали між збільшеннями.

Рекомендований рівень початкової цільової дози лікарського засобу Топіромакс при монотерапії у дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (близько 2 мг/кг маси тіла на добу для дітей віком 6-16 років). У разі необхідності застосування менших доз слід приймати інші препарати топірамату з можливістю такого дозування.

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 починається з прийому 25-50 мг препарату на ніч протягом тижня. Були повідомлення про застосування нижчих початкових доз, однак вони не вивчалися систематично. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 25-50 мг і розділяти її на 2 прийоми. При доборі дози необхідно керуватися терапевтичним ефектом. У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу.

Мінімальна ефективна доза – 200 мг. Підтримуюча доза становить від 200 до 400 мг на добу, приймати за два прийоми.

Наведені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку, за умови відсутності у них захворювань нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти віком від 2 років.

Рекомендована добова доза лікарського засобу Топіромакс для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла, розподілена на 2 прийоми. Лікування починати з добору дози шляхом прийому 25 мг (або менше, беручи за основу дозування 1-3 мг/кг маси тіла на добу) на ніч протягом тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 1-3 мг/кг маси тіла на добу та приймати її за два прийоми до досягнення терапевтичного ефекту. При доборі дози слід керуватися терапевтичним ефектом. Відомо, що у клінічних дослідженнях добре зарекомендувала себе доза 30 мг/кг маси тіла на добу.

Мігрень.

Дорослі.

Для профілактики нападів мігрені у дорослих рекомендована добова доза топірамату становить 100 мг, розподілена на 2 прийоми. Слід розпочинати з прийому 25 мг ввечері протягом тижня. У подальшому дозу збільшувати на 25 мг на добу з інтервалом в тиждень після кожного підвищення дози. Можна застосувати менш значне збільшення дози або триваліші інтервали між збільшеннями, якщо пацієнт погано переносить зазначений режим добору дози.

У деяких пацієнтів позитивний результат досягається при добовій дозі топірамату 50 мг. Відомо, що у клінічних дослідженнях пацієнти отримували добові дози топірамату до 200 мг на добу. Таке дозування може бути ефективним для деяких пацієнтів, однак рекомендується призначати його з обережністю внаслідок запобігання підвищення частоти виникнення побічних ефектів. При підборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок (CL_{CR} ≤ 70 мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю, оскільки плазмовий і нирковий кліренс топірамату у таких пацієнтів знижений. Таким пацієнтам необхідно більше часу для досягнення стабілізації стану після прийому кожної дози. Рекомендується половина звичайної початкової та підтримуючої дози.

Топірамат виводиться з плазми крові під час гемодіалізу. Пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності у дні проведення гемодіалізу рекомендовано застосовувати додаткову дозу топірамату, яка становить приблизно половину добової дози. Додаткову дозу слід розподілити на 2 прийоми і застосувати перед початком процедури гемодіалізу і після завершення процедури. Додаткова доза може варіювати залежно від характеристик обладнання для проведення гемодіалізу, яке використовується.

Порушення функції печінки. Пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки топірамат слід призначати з обережністю, зважаючи на знижений кліренс топірамату.

Пацієнти літнього віку. Для лікування пацієнтів літнього віку немає необхідності у корекції дози при відсутності у них порушень функції нирок.

Діти.

Монотерапія епілепсії. Застосовувати дітям від 6 років.

Додаткова терапія (парціальні напади з або без вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто). Застосовувати дітям віком від 2 років.

Мігрень. Топірамат не рекомендований для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Повідомлялося про випадки передозування топіраматом.

Симптоми та ознаки передозування: судоми, сонливість, порушення мовлення та зору, диплопія, порушення мислення, порушення координації, летаргія, ступор, артеріальна гіпотензія, біль у животі, ажитація, запаморочення та депресія. У більшості випадків клінічні прояви не були тяжкими, але були зареєстровані летальні випадки внаслідок передозування при застосуванні у комбінації кількох лікарських засобів, включаючи топірамат.

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

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

_

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями є анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, гіпестезія, летаргія, порушення пам’яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла.

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 (не може бути встановлено з доступних даних).

Інфекції та інвазії: дуже часто – назофарингіт*.

З боку крові та лімфатичної системи: часто – анемія; нечасто – еозинофілія, лейкопенія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія; рідко – нейтропенія*.

З боку імунної системи: часто – гіперчутливість; невідомо – алергічний набряк*.

Порушення метаболізму і харчування: часто – анорексія, зниження апетиту; нечасто – гіпокаліємія, метаболічний ацидоз, підвищення апетиту, полідипсія; рідко – гіперхлоремічний ацидоз, гіперамонемія*, гіперамонемічна енцефалопатія*.

Психічні порушення: 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, ейфоричний 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.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, парестезії, сонливість; часто – порушення концентрації уваги, порушення пам’яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення

розумової діяльності, розлади психомоторних функцій, конвульсії, порушення координації, тремор, летаргія, гіпестезія, ністагм, дисгевзія, 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, дисграфія, 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 – диплопія, затуманення зору, 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*, набряк кон'юнктиви*, увеїт.

З боку органів 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 – припливи, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, гіпертермія; рідко – феномен Рейно.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – диспное, епістаксис, закладеність носа, ринорея, кашель*; нечасто – диспное при фізичному навантаженні, параназальна синусова гіперсекреція, дисфонія.

З боку травного 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, свербіж, висипання; нечасто – ангідроз, гіпестезія обличчя, кропив'янка, еритема, генералізований свербіж, макулярні висипання, 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 системи 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 сечовивідної системи: часто – дизурія, нефролітіаз, часте сечовипускання (полакіурія), нефрокальциноз*; нечасто – конкременти у сечі, гематурія, нетримання сечі, 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.

Дослідження: 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 бікарбонату у крові.

Соціальна поведінка: рідко – нездатність до навчання.

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

Вроджені вади розвитку та обмеження росту плода (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливості профілю безпеки у дітей.

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.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Топіромакс 25: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній пачці.

Топіромакс 100: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.