ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОПАМАКС®

(ТОРАМАХ®)

Склад:

діюча речовина: topiramate;

1 капсула містить топірамату 25 мг або 50 мг;

допоміжні речовини: сахароза, повідон, целюлози ацетат, желатин, вода очищена, сорбітан монолаурат, натрію лаурилсульфат, титану діоксид (Е 171), розчин глазурі шелаку в етанолі, заліза оксид чорний (Е 172), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, пропіленгліколь, амонію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули по 25 мг: тверді желатинові капсули розміром № 1, що складаються з непрозорого корпусу білого кольору з написом «25 mg» та прозорої кришечки з написом «ТОР». Вміст капсул – гранули білого або майже білого кольору;

капсули по 50 мг: тверді желатинові капсули розміром № 0, що складаються з непрозорого корпусу білого кольору з написом «50 mg» та прозорої кришечки з написом «ТОР». Вміст капсул – гранули білого або майже білого кольору.

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 чинить 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 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 нечутливий до бензодіазепіну 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 залежними від концентрації у плазмі крові в межах від 1 мкмоль до 200 мкмоль, мінімальна активність 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 дії.

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 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 чи 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 складає 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; така 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 складав менше 3 % від загальної радіоактивності сечі

після застосування ^{14}C-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}C-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). Внаслідок цього при застосуванні 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 бути потрібно 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 бути потрібна 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 Топамакс® як додаткову терапію, є лінійною; кліренс не залежить від дози, рівноважні концентрації у плазмі крові підвищуються пропорційно до дози. Однак у дітей кліренс вищий, а період напіввиведення коротший. 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 дітей.

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 або 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 препарату.

Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо вони не застосовують високоефективні методи контрацепції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив Топамаксу® на інші протиепілептичні препарати.

Поєднання прийому Топамаксу® з лікуванням іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідоном) не впливає на їхні рівноважні концентрації у плазмі крові, за винятком окремих пацієнтів, у яких одночасне застосування Топамаксу® 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 Топамакс®.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації Топамаксу® у плазмі крові. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час лікування Топамаксом® може потребувати зміни доз останнього. Дозу слід титрувати до досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Додавання або відміна вальпроєвої кислоти не спричиняє терапевтично значущих змін концентрації Топамаксу® у плазмі крові і, відповідно, не потребує зміни доз Топамаксу®.

Результати зазначених взаємодій наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

ПЕП, що додається	**Концентрація ПЕП**	**Концентрація Топамаксу®**
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 досліджувалася;

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 Топамаксу® зменшувалася на 12 %. Клінічне значення цього спостереження не з’ясоване. При призначенні або відміні Топамаксу® пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти регулярному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці крові.

Засоби, що пригнічують функції ЦНС.

У межах клінічних досліджень одночасне застосування Топамаксу® з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчали. Не рекомендується приймати Топамакс® разом з алкоголем або іншими препаратами, що пригнічують функції ЦНС.

Звіробій звичайний (Hypericum perforatum).

При одночасному застосуванні топірамату та звіробою звичайного існує ризик зниження концентрації топірамату у плазмі крові та зменшення його ефективності. Клінічні дослідження цієї взаємодії не проводилися.

Пероральні контрацептиви.

У фармакокінетичних дослідженнях взаємодії лікарських засобів за участю здорових добровольців, застосування Топамаксу® 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 Топамаксу® 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 Топамакс® (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 Топамаксом®. Слід попередити пацієнток про необхідність повідомляти про будь-які зміни у тривалості та характері кровотеч при прийомі естрогеновмісних контрацептивів. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

Препарати літію.

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 контролювати концентрацію літію в плазмі при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рисперидон.

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 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 для дозувань 250 і 400 мг на добу відповідно. Однак відмінності в AUC активної речовини при застосуванні рисперидону як монотерапії та в комбінації з топіраматом не були статистично значущими. Спостерігалися мінімальні відхилення у фармакокінетиці діючої речовини та активних метаболітів (рисперидон та 9-

гідроксирисперидон) та 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 додавання 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 показники C_{max} та AUC топірамату збільшуються 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.

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 разі призначення або відміни Топамаксу® пацієнтам, які лікуються метформіном, слід регулярно контролювати їхній 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 Топамаксу® та піоглітазону необхідно регулярно контролювати їхній 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 Топамаксу® та глібенкламіду необхідно регулярно контролювати діабетичний статус пацієнтів.

Інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що сприяють розвитку нефролітіазу.

Одночасне застосування Топамаксу® та інших препаратів, що сприяють розвитку нефролітіазу, може підвищувати ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування Топамаксом® 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 гіперамоніємією з або без енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили терапію зазначеними препаратами окремо. У більшості випадків симптоми та ознаки зникали після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна реакція не пов’язана із фармакокінетичною взаємодією.

Повідомлялося про випадки гіпотермії (зниження температури тіла до < 35 °С) 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 підвищення добової дози.

Варфарин.

Повідомлялося про зменшення протромбінового часу/ міжнародного нормалізованого співвідношення (PT/INR) у пацієнтів, які отримували топірамат у комбінації з варфарином. Тому слід ретельно контролювати INR 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 Топамаксу®[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 у порівнянні 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.

При необхідності швидкої відміни топірамату рекомендовано клінічне спостереження за станом пацієнта (див. додаткову інформацію у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, у деяких пацієнтів можливе збільшення 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, проявом 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 знизити ризик температурозалежних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Жінки репродуктивного віку.

Топірамат може спричинити вади розвитку плода та обмеження росту плода (малий зріст для гестаційного віку та низька маса тіла при народженні) при застосуванні вагітній жінці. Дані щодо вагітностей Північноамериканського реєстру протиепілептичних лікарських засобів показали приблизно в 3 рази вищу поширеність основних вроджених вад розвитку (4,3 %) при монотерапії топіраматом порівняно з референтною групою, яка не приймала протиепілептичні препарати (1,4 %). Крім того, дані інших досліджень вказують на те, що, порівняно з монотерапією, існує підвищений ризик тератогенних ефектів, пов'язаних із застосуванням протиепілептичних препаратів у комбінованій терапії.

Перед початком лікування топіраматом жінці репродуктивного віку слід провести тестування на вагітність та порадити високоефективний метод контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтка повинна бути повністю поінформована про ризики, пов'язані із застосуванням топірамату під час вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Олігогідроз. Повідомлялося 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. 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 можливості 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 у пацієнтів, яким призначено таке 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 з цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль чи біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія (див. «Метаболічний ацидоз» нижче). 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 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. Рекомендації щодо дозування пацієнтам з відомим порушенням функції нирок наведені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Порушення функцій печінки. Пацієнтам із порушеннями функції печінки Топамакс® слід призначати з обережністю у зв'язку з можливістю зниження кліренсу топірамату.

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома. При застосуванні Топамаксу® повідомлялося 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 Топамаксом®. 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 Топамаксу® 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, спостерігалися дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Під час клінічних досліджень більшість таких випадків мали оборотний характер і зникали 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 за 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 цей ефект може виявитися у будь-який час протягом лікування топіраматом. Зниження концентрації, як правило, невелике або помірне (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 (див. «Нефролітіаз»).

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 (таких як 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 публікаціях є повідомлення про випадки погіршення когнітивних функцій у дорослих, які отримували лікування топіраматом, що вимагали зниження дози або відміни лікування препаратом. Однак наявні дані досліджень впливу топірамату на когнітивні функції у дітей є недостатніми, зв’язок такого впливу із застосуванням препарату 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. Під час лікування топіраматом деякі пацієнти можуть втрачати масу тіла, тому рекомендується контроль маси тіла. При зменшенні маси тіла під час прийому Топамаксу® слід розглянути доцільність підтримуючої дієти або посиленого харчування.

Непереносимість сахарози. Препарат містить сахарозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості сахарози, мальабсорбції глюкози-галактози або з недостатністю сахарози-ізомальтази не слід приймати Топамакс®.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Ризик, пов’язаний з епілепсією та застосуванням протиепілептичних лікарських засобів. Жінкам репродуктивного віку необхідно проконсультуватися с фахівцем. При

плануванні вагітності слід переглянути необхідність лікування протиепілептичними лікарськими засобами. Жінкам, що 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. За 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 долає плацентарний бар'єр.

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

Дані реєстру вагітностей свідчать, що новонароджені, чиї матері застосовували топірамат як монотерапію, мають:

- 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 %) 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 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 тіла (< 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). Віддалені наслідки SGA немовлят не встановлені.

Призначення при епілепсії. Жінкам репродуктивного віку рекомендовано розглянути альтернативні методи лікування. При лікуванні топіраматом жінкам репродуктивного віку слід використовувати високоефективні методи контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У період вагітності Топамакс® слід призначати лише після докладного інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності та можливий вплив лікарського засобу на плід. При плануванні вагітності слід проконсультуватися з лікарем з метою повторної оцінки лікування, а також розглянути інші методи лікування. Необхідне ретельне допологове спостереження у разі прийому Топамаксу® протягом першого триместру вагітності.

Призначення для профілактики мігрені. Топірамат протипоказаний для профілактики мігрені у жінок у період вагітності та у жінок репродуктивного віку, якщо вони не застосовують високоефективні методи контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Протипоказання»).

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. 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.

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

Топамакс® діє на центральну нервову систему та може спричиняти сонливість, запаморочення та інші симптоми. Він також може спричинити зорові порушення та/або розмитість зору. Зазначені побічні ефекти 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 добором ефективної дози. Дозу та рівень її підвищення слід підбирати залежно від клінічної відповіді.

Контроль концентрацій топірамату у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування Топамаксом®. 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 Топамаксом® може потребувати коригування дози Топамаксу®.

Капсули Топамакс® можна ковтати цілими або обережно відкрити капсулу і висипати її вміст на невелику кількість (чайна ложка) м’якої їжі. Лікарський засіб/ суміш слід негайно проковтнути не пережовуючи. Не слід зберігати суміш вмісту капсули з їжею для подальшого застосування.

Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

Відміну протиепілептичних препаратів, включно з топіраматом, слід здійснювати поступово з

метою мінімізації можливості виникнення нападів або збільшення їхньої частоти незалежно від того, чи мали пацієнти випадки нападів епілепсії в анамнезі. Під час клінічних досліджень добові дози зменшували на 50–100 мг зі щотижневим інтервалом у дорослих, хворих на епілепсію, та на 25–50 мг у 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 переходу на монотерапію топіраматом необхідно враховувати можливий вплив цього кроку на частоту нападів. Якщо міркування безпеки не вимагають термінової відміни супутнього протиепілептичного препарату, рекомендується поступове зниження його дози на 1/3 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 препарату Топамакс® можна знизити.

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 застосовують за 2 прийоми). Якщо пацієнт не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або застосувати менш значне збільшення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози Топамаксу® 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 Топамаксом® 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 застосовують за 2 прийоми). Якщо дитина не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або застосувати менш значне збільшення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози Топамаксу® 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. Були повідомлення про застосування нижчих початкових доз, однак вони не вивчалися систематично. У подальшому

дозу збільшують з тижневим або двотижневим інтервалом на 25–50 мг на добу (добову дозу застосовують за 2 прийоми). У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 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 за 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 Топамаксу® (топірамату) як додаткової терапії становить близько 5–9 мг/кг маси тіла на добу за 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 застосовують за 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, розділених 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 з метою попередження підвищення 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. Пацієнтам з відомим порушенням функції нирок може бути потрібно 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 Топамаксу®, 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 Топамакс® 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.

Монотерапія епілепсії. Застосовувати дітям віком 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. Топамакс® не рекомендується для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Симптоми.

Повідомлялося про випадки передозування топіраматом. Ознаки та симптоми передозування Топамаксу® 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 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 заходом виведення топірамату з організму є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Профіль безпеки топірамату оцінювали за даними бази даних 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 чи 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 перелічено побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та у постмаркетинговий період. 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 < 1/1000) та невідомо (не може бути встановлено 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, 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*
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, 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	Парестезія, сонливість, запаморочення
Часто	Порушення концентрації уваги, порушення пам’яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення розумової діяльності, розлади психомоторних функцій, судоми, 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	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*, набряк кон’юнктиви*, 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, запор, 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 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 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 в 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
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). 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. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці зі щільно закритою кришкою для захисту від вологи при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 28 капсул у флаконі з поліетилену високої щільності з кришкою, захищеною від випадкового відкривання дітьми; по 1 флакону у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Відповідальний за випуск серії:

Янссен-Сілаг С.п.А./

Janssen Cilag S.p.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа С.Янссен, 04100 Борго Сан Мішель, Латіна, Італія/

Via C. Janssen, 04100 Borgo S. Michele, Latina, Italy.