

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТОПІРОМАКС 25
(TOPIROMAX25)
ТОПІРОМАКС 100
(TOPIROMAX100)

Склад:

діюча речовина: топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмалюпрежелатинізований; 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 круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору;

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

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Топірамат, який є діючою речовиною таблеток Топіромакс – протиепілептичний препарат, що 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 активність γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) у деяких підтипів ГАМК-рецепторів, а також модулює активність самих ГАМК-рецепторів індукувати потік іонів хлору у нейрони, що свідчить про посилення топіраматом активності цього інгібіторного нейротрансмітера; перешкоджає активації каїнатом чутливості підтипу каїнат/АМПК (α -аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) щодо 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, лінійним характером фармакокінетики, переважно нирковим кліренсом, відсутністю суттєвого зв'язування з білками та відсутністю клінічно значущих активних метаболітів. Топірамат не являється потенційним індуктором ферментів, які метаболізують лікарські засоби, його можна застосовувати незалежно від прийому їжі, немає необхідності у моніторингу концентрації топірамату у плазмі крові.

Абсорбція і розподіл. Топірамат всмоктується швидко та ефективно. $C_{\max}$ у плазмі крові досягається приблизно через 2 години. Біодоступність – 81 %. Вживання їжі не спричиняє дії на біодоступність топірамату. З білками плазми зв'язується 13-17 % топірамату. Після одноразового прийому у дозі до 1200 мг середній об'єм розподілу становить 0,55-0,8 л/кг. Величина об'єму розподілу залежить від статі: у жінок вона становить приблизно 50 % від показників значень, що спостерігаються у чоловіків, що пов'язують із вищим вмістом жирової тканини в організмі жінок.

Метаболізм та виведення. Після перорального застосування метаболізується приблизно 20 % від прийнятої дози. Але у хворих, які отримують супутню терапію протиепілептичними препаратами, що індукують ферменти, які відповідають за метаболізм лікарських засобів, метаболізм топірамату підвищується до 50 %. Із плазми, сечі і фекалій людини виділені та ідентифіковані 6 практично неактивних метаболітів. Основним шляхом виведення незміненого топірамату (мінімум 81 %) і його метаболітів є нирки. При застосуванні 50 мг і 100 мг топірамату 2 рази на добу нирковий кліренс становить приблизно 18 мл/хв і 17 мл/хв відповідно. Після перорального застосування плазмовий кліренс препарату становить 20-30 мл/хв. Топірамат має низьку індивідуальну варіабельність концентрації у плазмі крові, тому його фармакокінетичні властивості передбачувані. Фармакокінетика топірамату має лінійний характер, плазмовий кліренс залишається постійним, а AUC у діапазоні доз від 100 до 400 мг зростає пропорційно до дози. У хворих із нормальною функцією нирок для досягнення сталої концентрації у плазмі крові може знадобитися від 4 до 8 днів. Величина $C_{\max}$ після багаторазового перорального застосування 100 мг препарату двічі на добу становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг двічі на добу середній період напіввиведення топірамату з плазми становить приблизно 21 годину. У хворих із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ($CL_{\text{CR}} \leq 70$ мл/хв). Як наслідок при заданій дозі препарату очікуються більш високі сталі концентрації топірамату у плазмі крові у пацієнтів із порушеннями функції нирок порівняно з особами, які не мають захворювання нирок. У людей літнього віку, які не мають захворювань нирок, плазмовий кліренс топірамату не змінюється. Топірамат ефективно виводиться із плазми крові шляхом гемодіалізу. Подовжений термін гемодіалізу може призвести до падіння концентрації топірамату нижче рівня, необхідного для профілактики нападів. При доборі доз необхідно враховувати: 1) тривалість діалізу; 2) швидкість кліренсу використовуваної діалізної системи; 3) ефективний нирковий кліренс топірамату у пацієнта, який знаходиться на діалізі. У хворих із порушенням функції печінки від помірно виражених до тяжких плазмовий кліренс топірамату знижується у середньому до 26 %.

Фармакокінетика у дітей віком до 12 років.

Фармакокінетичні властивості топірамату у дітей, як і вдорослих, виявлені при вивченні додаткової терапії, мають лінійний характер із дозозалежним 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 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 у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують ефективні методи контрацепції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив Топіромаксу на інші протиепілептичні препарати

Одночасний прийом Топіромаксу та інших протиепілептичних препаратів (фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу, примідону) не впливає на значення їх сталих концентрацій у плазмі, за винятком окремих хворих, у яких одночасний прийом Топіромаксу 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 Топіромакс.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання (або відміна) фенітоїну або карбамазепіну до лікування Топіромаксом 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 Топіромаксу.

Вплив фенобарбіталу і примідону на концентрацію топірамату не досліджувався.

Інші лікарські взаємодії.

Дигоксин. При призначенні (або відміні) Топіромаксу пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти рутинному моніторингу 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 вивчалися. Не рекомендується приймати Топіромакс одночасно із 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 плазматичних концентрацій топірамату і відповідно – зниження ефективності. Але клінічні дослідження цієї потенційної взаємодії не проводилися.

Пероральні контрацептиви. При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів, які містять норетиндрон (1 мг) та етинілестрадіол (35 мг), топірамат у дозах 50-800 мг на добу суттєво не впливав на ефективність норетиндрону і в дозах 50-200 мг на добу – на ефективність етинілестрадіолу. Дози топірамату 200-800 мг на добу (у хворих на епілепсію) призводили до дозозалежного зменшення концентрації етинілестрадіолу. Суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу спостерігалось при дозуванні топірамату 200, 400 та 800 мг на добу (18 %, 21 % та 30 % відповідно), при одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти. Клінічна значущість наведених змін невідома. Ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч повинен враховуватись у пацієток, які приймають пероральні контрацептиви разом із Топіромаксом. Пацієток, які приймають пероральні контрацептиви, необхідно просити повідомляти про будь-які зміни у менструальному циклі. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

Препарати літію. Рекомендується проводити моніторинг рівня літію при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рисперидон. При одночасному застосуванні з топіраматом у зростаючих дозах 100, 250 та 400 мг на добу спостерігалось 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 були статистично значущими. Спостерігалися мінімальні зміни у фармакокінетиці активних метаболітів (рисперидон + 9-гідроксирисперидон), і жодних змін не спостерігалось 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) спостерігалось 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. При одночасному прийомі топірамату та гідрохлоротіазиду відбувається збільшення максимальної концентрації (C_{max}) топірамату на 27 % та площі під кривою концентрації (AUC) топірамату на 29 %. 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.

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

Глібурид. У хворих на цукровий діабет II типу при супутньому застосуванні глібуриду (5 мг на добу) і топірамату (150 мг на добу) спостерігається зниження AUC_{24} глібуриду на 25 %. Системний вплив активних метаболітів 4-транс-гідроксиглібуриду і 3-цис-гідроксиглібуриду також знижується на 13 % і 15 % відповідно. При супутній терапії глібуридом не спостерігався вплив на сталі показники фармакокінетичних параметрів топірамату. При одночасному призначенні пацієнтам топірамату і глібуриду необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

Інші препарати. Одночасне застосування Топіромаксу та інших препаратів, що спричиняють виникнення нефролітазу, може підвищувати ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування Топіроматом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричинити фізіологічні зміни, які призводять до нефролітазу.

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. Зв'язок розвитку гіперамоніємії із монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений.

Повідомлялося про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до $< 36^{\circ}\text{C}$, асоційованою з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату як з гіперамоніємією, так і без неї.

Інші дослідження лікарської взаємодії.

При одночасному призначенні *амітриптиліну* концентрація його не змінюється, однак на 20 % збільшується C_{max} та AUC для метаболіту нортриптиліну. Концентрація топірамату при цьому не досліджувалась.

Дигідроерготамін (перорально і підшкірно). Відсутні зміни C_{max} і AUC дигідроерготаміну і топірамату.

При застосуванні *галоперидолу* C_{max} та AUC не змінювались, при цьому на 31 % збільшувалась AUC для метаболіту і не досліджувалась концентрація топірамату.

При призначенні топірамату у дозі 50 мг *пропранололу* 40 мг та 80 мг C_{max} та AUC пропранололу не змінювались; на 17 % збільшувалась C_{max} для 4-ОН-пропранололу; на 9 % та 16 % збільшувалась C_{max} і на 9 % та 17 % збільшувалась AUC топірамату.

Суматриптан (перорально та підшкірно). Відсутні зміни C_{max} та AUC суматриптану, концентрація топірамату при цьому не досліджувалась.

Пізотифен. Відсутні зміни C_{max} та AUC пізотифену та топірамату.

При призначенні *дилтіазему* – на 20 % зменшувалась AUC для дилтіазему та на 18 % зменшувалась концентрація дезацетилтіазему. Відсутні зміни C_{max} та AUC N -диметилдилтіазему; при цьому на 20 % збільшується AUC топірамату.

Застосування *венлафаксину* – відсутні зміни C_{max} та AUC венлафаксину і топірамату.

Флунаризин. При призначенні дози топірамату 50 мг на 16% збільшується AUC флунаризину, при цьому відсутні зміни C_{max} та AUC топірамату. AUC флунаризину збільшується на 14% у пацієнтів, які отримують лише флунаризин. Зростання впливу, можливо, пов'язано з його накопиченням у період досягнення стабільного стану.

Особливості застосування.

Як і інші протиепілептичні засоби, у деяких пацієнтів топірамат може підвищувати частоту судомних нападів або спричинити напади нового типу судом. Ці явища можуть бути наслідком передозування, зниження плазмових концентрацій супутніх антиепілептиків, прогресування захворювання або внаслідок парадоксального ефекту.

Відміна протиепілептичних препаратів.

Топіромакс, як і інші протиепілептичні препарати слід відмінювати поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення частоти нападів, зменшуючи дозу на 50-100 мг з тижневими інтервалами. У випадках, коли існує медична необхідність у швидкому припиненні прийому топірамату, рекомендується здійснювати при цьому належний моніторинг стану пацієнта.

Порушення функції нирок.

Головним шляхом виведення топірамату та його метаболітів у незмінену вигляді є екскреція нирками. Швидкість виведення через нирки залежить від функції нирок і не залежить від віку. У хворих із помірно або сильно вираженими порушеннями функції нирок для досягнення сталих концентрацій у плазмі може знадобитися від 10 до 15 днів порівняно із 4-8 днями у хворих із нормальною функцією нирок.

Як і при будь-якому захворюванні, схему добору дози слід орієнтувати на терапевтичну ефективність (тобто ступінь зниження частоти нападів, відсутність побічних ефектів) і враховувати те, що у хворих із порушеннями функції нирок для встановлення стабільної концентрації топірамату у плазмі для кожної дози може знадобитися більш тривалий час.

Нефролітіаз.

У хворих, особливо у схильних до нефролітіазу, може підвищитися ризик утворення каменів у нирках і виникнення пов'язаних з ними ознак та симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль або біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є схильність до утворення каменів у нирках у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачити виникнення каменів під час прийому топірамату. Крім того, ризик може бути підвищений у хворих, які приймають супутні препарати, що спричиняють розвиток нефролітіазу.

Під час терапії топіраматом дуже важливе адекватне збільшення об'єму вживаної рідини, що може зменшити ризик розвитку нефролітіазу, а також побічних ефектів, пов'язаних з дією фізичних навантажень і підвищених температур.

Олігогідроз і гіпертермія.

Повідомлялося про розвиток олігогідрозу (зниження потовиділення) та ангідрозу, асоційованих із застосуванням топірамату. Мали місце зниження потовиділення і підвищення температури тіла вище норми. Деякі з цих випадків відбувалися після перебування при високій температурі навколишнього середовища. Більшість повідомлень стосувались дітей. Пацієнтів, особливо дітей, які отримують лікування топіраматом, слід ретельно спостерігати на наявність появи ознак зниження потовиділення та підвищення температури тіла, особливо при високій температурі навколишнього середовища.

Порушення функції печінки.

Пацієнтам з порушеннями функцій печінки Топіромакс слід призначати з обережністю, оскільки кліренс топірамату у них може бути зменшений.

Розлади настрою/депресія.

Під час лікування топіраматом спостерігається підвищена частота виникнення розладів настрою та депресії.

Суїцидальні наміри/думки.

Повідомлялося про випадки суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними засобами. Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних засобів показав невелике збільшення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий і наявні дані не виключають можливість

підвищення такого ризику при застосуванні топірамату. Пацієнтів слід спостерігати на прояв ознак суїцидальних думок/поведінки і застосовувати відповідні терапевтичні заходи. Пацієнтам і особам, які їх доглядають, необхідно звернутися за консультацією до лікаря при першому прояві ознак суїцидальних думок або поведінки.

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.

При застосуванні топірамату був зареєстрований прояв синдрому, що являв собою гостру міопію, асоційовану із вторинною закритокутовою глаукомою. Синдром включав гострий напад зниження гостроти зору та/або очний біль. Офтальмологічні прояви можуть включати міопію, зменшення глибини передньої камери, гіперемію (почервоніння очей) та підвищений внутрішньоочний тиск. Також може спостерігатися мідріаз. Описаний синдром може бути пов'язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кристалика та райдужної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми виникали після місяця первинної терапії топіраматом. На відміну від первинної відкритокутової глаукоми, що рідко спостерігається у пацієнтів до 40 років, вторинна закритокутова глаукома, пов'язана із застосуванням топірамату, спостерігалась як у дітей, так і в дорослих. Лікування передбачає відміну препарату, якщо лікар вважатиме це за доцільне, та застосування відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску. Ці заходи зазвичай призводять до зниження внутрішньоочного тиску. Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології при відсутності адекватного лікування може призвести до серйозних ускладнень або навіть до втрати зору. Пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання очей, слід ретельно зважити рішення про призначення топірамату.

Метаболічний ацидоз.

При застосуванні топірамату може виникати гіперхлоремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (наприклад зниження концентрації бікарбонатів у плазмі нижче норми при відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів в сироватці крові є наслідком інгібування топіраматом печінкової карбоангідрази. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявлятися у будь-який період лікування топіраматом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (середнє значення становить 4 ммоль/л при застосуванні дорослим пацієнтам в дозі 100 мг на добу і приблизно 6 мг/кг маси тіла на добу при застосуванні дітям). У деяких випадках у пацієнтів відзначалося зниження концентрації нижче рівня 10 ммоль/л. Захворювання нирок, тяжкі респіраторні захворювання, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, застосування деяких лікарських засобів можуть бути додатковими факторами, що підсилюють бікарбонатзнижувальний ефект топірамату. Хронічний метаболічний ацидоз збільшує ризик утворення каменів у нирках і може призводити до остеопенії. У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту.

Тому при лікуванні топіраматом рекомендується здійснювати необхідні дослідження, у тому числі визначення концентрації бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні метаболічного ацидозу та його персистуванні рекомендується знизити дозу або припинити застосування топірамату.

Особливості дієти. Якщо у пацієнта під час застосування Топіромаксу 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. Топірамат мав тератогенну активність у мишей, щурів та кролів. У щурів топірамат проникає через плацентарний бар'єр.

Дані реєстрів вагітних свідчать, що може існувати зв'язок між застосуванням топірамату у I триместрі вагітності та вродженими вадами розвитку (черепно-лицьові дефекти – заяча губа/вовча паща, гіпоспадія та аномалії різних систем організму). Такі наслідки спостерігалися при монотерапії топіраматом та при застосуванні топірамату у складі політерапії. Інтерпретація цих даних потребує обережності, оскільки для виявлення підвищеного ризику вад розвитку необхідно мати більше даних.

Дані реєстру вагітних при монотерапії топіраматом вказують на майже в 3 рази вищу частоту випадків виникнення вад розвитку порівняно з контрольною групою, яка не приймає протиепілептичні препарати. Також при терапії топіраматом спостерігалось збільшення частоти випадків народження дітей з малою вагою (< 2500 грам). Крім того, дані цих реєстрів та інших досліджень свідчать про те, що порівняно з

монотерапією існує підвищений ризик тератогенного впливу при застосуванні протиепілептичних препаратів у комбінованій терапії.

У період вагітності топірамат слід застосовувати лише після інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності, і коли його користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати адекватні методи контрацепції і розглянути альтернативні методи лікування.

Період годування груддю. Обмежені дані спостереження пацієнток свідчать про наявність топірамату у грудному молоці, тому необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

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

Топіромакс 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 слабо або помірно виражені, але можуть бути потенційно небезпечними для хворих, які керують автомобілем, або для тих, хто працює з технікою, особливо у випадку, коли хворий ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Як у дорослих, так і у дітей 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 відмінювати 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.

Епілепсія.

Монотерапія.

Застосування монотерапії топіраматом необхідно базувати на спостереженнях за проявами судомних нападів при відміні супровідної терапії протиепілептичними засобами. 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. Стан здоров'я хворого може вимагати зменшення доз топірамату.

Дорослі. Підбір дози 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 пристосуватись до збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення дози або більші інтервали між збільшеннями. При доборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози Топіромаксу 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 Топіромаксом 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.

Лікування дітей віком від 6 років слід починати 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 два прийоми. Якщо дитина не може пристосуватися до режиму підбору дози, можна застосувати менш значне збільшення дози або триваліші інтервали між збільшеннями. При доборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю. Рекомендований рівень початкової цільової дози Топіромаксу 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 6-16 років). У разі необхідності приймання менших доз слід застосовувати інші препарати топірамату з можливістю такого дозування.

Додаткова терапія при епілепсії та нападах, асоційованих з синдромом Леннокса-Гасто.

Дорослі. Лікування починається з добору дози шляхом прийому 25-50 мг препарату на ніч протягом тижня. 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 хворих 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.

Діти віком від 2 років.

Рекомендована добова доза Топіромаксу для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла розподілена на 2 прийоми. Лікування починає 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. У клінічних дослідженнях добре зарекомендувала себе доза 30 мг/кг маси тіла на добу.

Мігрень.

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. 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.

Загальні рекомендації дозування Топіромаксу для особливих груп пацієнтів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із порушеннями функції нирок ($Cl_{CR} \leq 70$ мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю, оскільки плазматичний 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 при гемодіалізі. 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 для лікування дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з вторинною генералізацією або без неї або первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами, і нападами, асоційованими з синдромом Леннокса-Гасто.

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

Передозування.

Симптоми: судоми, сонливість, порушення мовлення та зору, диплопія, порушення мислення, порушення координації, летаргія, ступор, артеріальна гіпотензія, черевний біль, запаморочення, збудження або 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, якщо нещодавно до цього хворий приймав їжу, слід одразу промити шлунок або викликати блювання, прийняти активоване вугілля. При необхідності проводити симптоматичну терапію. Ефективним шляхом виведення топірамату з організму є гемодіаліз. Пацієнтам рекомендується адекватне збільшення об'єму вживаної рідини.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: назофарингіт.

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, лейкопенія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: гіперчутливість, алергічний набряк, набряк кон'юнктиви.

Порушення метаболізму і харчування: анорексія, зменшення маси тіла, зниження апетиту, гіпокаліємія, збільшення маси тіла, метаболічний ацидоз, підвищення апетиту, полідипсія (патологічна жага), гіперхлоремічний ацидоз.

Психічні порушення: депресія, порушення поведінки, агресивність, схвильованість, злість, тривожність, брадифренія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, порушення мовлення, безсоння, зміни настрою, перепади настрою, емоційна лабільність, апатія, плаксивість, дисфемія, розлад сну, раннє пробудження, первинне безсоння, піднесений настрій, ейфорія, сплюснення емоційного афекту, галюцинації, слухові галюцинації, візуальні галюцинації, порушення спонтанного мовлення, байдужість, панічні реакції, параноя, персеверація мислення, психотичні розлади, порушення здатності читати, занепокоєння, суїцидальні думки, спроби самогубства, порушення мислення, почуття відчаю, гіпоманія, манія, когнітивні розлади.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезії, сонливість, амнезія, порушення рівноваги, судоми, порушення координації, зниження концентрації уваги, дизартрія, зміна смакових відчуттів (дисгевзія), гіпестезія, тремор, інтенційний тремор, летаргія, погіршення пам'яті, ністагм, розлади психомоторних функцій, седативний ефект, агеvзія (втрата смакової чутливості), афазія, аура, відчуття печіння, мозочковий синдром, незграбність, комплексні парціальні судоми, пригнічення свідомості, постуральне запаморочення, слинотеча, дизестезія, дисграфія, дискінезія, дисфазія, дистонія, відчуття «бігання мурашок по тілу», великий судомний напад, гіперсомнія, гіпогевзія, гіпокінезія, периферична нейропатія, порушення нюху, пресинкопе, синкопе, психомоторна гіперактивність, повторюваність мови, сенсорні розлади, втрата чутливості, розлад мовлення, ступор, акінезія, аносмія (втрата нюху), розлад циркадного ритму сну, есенціальний тремор, гіперестезія, гіпосмія, відсутність реакції на подразники, апраксія.

З боку органів зору: диплопія, затуманення зору, розлади зору, блефароспазм, сухість очей, посилення слезовиділення, розширення зрачка (мідріаз), міопія, фотопсія, фотофобія, скотома, мерехтлива скотома, зниження гостроти зору, порушення акомодатії, зміна візуального сприйняття глибини, амбліопія, короткочасна сліпота, одностороння сліпота, набряк повік, глаукома, нічна сліпота, пресбіопія, незвичні відчуття в очах, дефект поля зору, порушення рухливості очей, закритокутова глаукома, макулопатія.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: біль у вухах, дзвіну в вухах, вертиго, глухота, нейросенсорна глухота, одностороння глухота, відчуття дискомфорту у вухах, порушення слуху

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, синусова брадикардія, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, феномен Рейно.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: диспное, носова кровотеча, закладеність носа, ринорея, дисфонія, задишка при фізичному навантаженні, параназальна синусова гіперсекреція.

З боку травного тракту: диспепсичні явища, діарея, нудота, дискомфорт у животі, біль у животі, біль у верхній частині живота, запор, сухість у роті, гастрит, парестезія слизової оболонки порожнини рота, дискомфорт у шлунку, блювання, біль у нижній частині живота, абдомінальна чутливість, неприємний запах з рота, дискомфорт в епігастральній ділянці, метеоризм, гастроєзофагеальний рефлюкс, кровоточивість ясен, глосодинія, гіпестезія у порожнині рота, біль у порожнині рота, панкреатит, підвищена секреція слини.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення печінкових ферментів, гепатит, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, свербіж, висипання, відсутність/зниження потовиділення, алергічний дерматит, еритема, генералізований свербіж, знебарвлення шкіри, набряк обличчя, кропив'янка, макулярні висипання, зміна запаху шкіри, локалізована кропив'янка, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, спазми м'язів, м'язові посмикування, м'язова слабкість, біль у м'язах грудної клітки, міалгія, біль у боку, набряк суглобів, м'язова втомленість, ригідність скелетних м'язів, відчуття дискомфорту у кінцівках.

З боку сечовивідної системи: дизурія, нефролітіаз, часте сечовипускання (полакіурія), конкременти у сечі, гематурія, нетримання сечі, біль при сечовипусканні, ниркова коліка, біль у нирках, конкременти у сечоводі, ацидоз ниркових каналців.

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція, статева дисфункція, зниження лібідо, втрата лібідо.

Загальні порушення: втомлюваність, астенія, порушення координації рухів та ходи, дратівливість, нездужання, лихоманка, відчуття сп'яніння, нервозність, гіпертермія, грипоподібний стан, відчуття холоду у кінцівках, млявість, відчуття спраги, кальциноз, труднощі у навчанні.

Дослідження: зниження рівня бікарбонату у крові.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C .

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску.

За рецептом

Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності
Київ, бульв. І. Лепсе, 8.

Україна, 03124, м.