

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЕПІРАМАТ® (EPIRAMAT®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* топірамат;

1 таблетка містить топірамату 25 мг або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, крохмаль частково прежелатинізований, целюлоза мікрочастинчаста, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, гіпромелоза, полісорбат 80, тальк, титану діоксид (Е 171); додатково для таблеток по 50 мг, по 100 мг – заліза оксид жовтий (Е 172); для таблеток по 200 мг – заліза оксид червоний (Е 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 25 мг:* білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «ТО» з одного боку і «25» – з іншого;

*таблетки по 50 мг:* світло-жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «ТО» з одного боку і «50» – з іншого;

*таблетки по 100 мг:* жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «ТО» з одного боку і «100» – з іншого;

*таблетки по 200 мг:* рожево-червоні круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «ТО» з одного боку і «200» – з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Топірамат належить до класу сульфамат-заміщених моносахаридів. Точний механізм, завдяки якому топірамат чинить протисудомну та профілактичну дію проти мігрені, невідомий. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує частоту, при якій γ-аміномасляна кислота (ГАМК) активує ГАМКА-рецептори і збільшує здатність ГАМК спричиняти виділення хлорид-іонів у нейронах, наводячи на думку, що топірамат посилює активність пригнічувального нейромедіатора. Цей ефект не був заблокований флумазенілом — антагоністом бензодіазепіну, і топірамат не збільшував тривалість часу відкриття каналу, що відрізняє топірамат від барбітуратів, що модулюють рецептори ГАМКА. Оскільки протиепілептичний профіль топірамату помітно відрізняється від профілю бензодіазепіну, він може модулювати бензодіазепіночутливий підтип рецептора ГАМКА. Топірамат перешкоджає активації кайнатом чуттєвості підтипу кайнат/АМПК— екскреторного амінокислотного (глутаматного) рецептора, але не впливає на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) — підтипу NMDA-рецепторів. Ці ефекти топірамату є залежними від концентрації препарату у плазмі крові в інтервалі від 1 мкмоль до 200 мкмоль з мінімальною активністю, що спостерігалася у межах інтервалу від 1 до 10 мкмоль. Топірамат також пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрози. За вираженістю цей фармакологічний ефект топірамату значно поступається ацетазоламіді – відомому інгібітору карбоангідрози, тому цей вид активності топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

*Абсанси (малі судомні напади)*

Результати двох досліджень показали, що топірамат не впливає на зниження частоти абсансів.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Топірамат всмоктується швидко і легко. Вживання їжі не спричиняє клінічно значущого впливу на біодоступність топірамату. Після перорального застосування 100 мг топірамату здоровим добровольцям середня пікова плазмова концентрація ( $C_{max}$ ) 1,5 мкг/мл досягалася через 2-3 години ( $T_{max}$ ).

*Розподіл.* Загалом з білками плазми крові зв'язується 13-17 % топірамату. Об'єм розподілу змінюється зворотно пропорційно залежно від дози. Був виявлений вплив статі на об'єм розподілу, у жінок він становить приблизно 50 % значень, що спостерігалися у чоловіків. Одержані дані пов'язують з більшим відсотком жирової тканини в організмі жінок.

*Метаболізм.* Топірамат метаболізується не дуже екстенсивно (~20 %). У пацієнтів, які одержують супутню терапію протиепілептичними препаратами, що індукують ферменти, які відповідають за метаболізм лікарських засобів, метаболізм топірамату підвищувався до 50 % з плазми крові, сечі і фекалій були виділені та ідентифіковані шість практично неактивних метаболітів.

*Виведення.* Виведення незміненого топірамату і його метаболітів відбувається головним чином нирками (щонайменше 81 % дози). Приблизно 66 % дози 14С-топірамату екскретується у незміненому вигляді з сечею за 4 дні. Одночасне застосування 100-400 мг топірамату 2 рази на добу з фенітоїном або карбамазепіном зумовлює пропорційне підвищення плазмових концентрацій топірамату.

Загалом плазмовий кліренс лікарського засобу становить приблизно 20-30 мл/хв після перорального застосування. Фармакокінетика топірамату має лінійний характер, плазмовий кліренс залишається постійним, а площа під кривою плазмової концентрації зростає пропорційно до дози. У пацієнтів з нормальною функцією нирок для досягнення концентрації фази плато у плазмі крові може знадобитися від 4 до 8 днів. Після багаторазового прийому середній період напіввиведення топірамату з плазми крові становив приблизно 21 годину.

У пацієнтів з порушенням функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ( $CLCR \leq 60$  мл/хв).

Топірамат ефективно видаляється з плазми крові гемодіалізом.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки середнього або тяжкого ступеня плазмовий кліренс топірамату знижується.

Плазмовий кліренс топірамату не змінюється у пацієнтів літнього віку при відсутності захворювань нирок.

*Фармакокінетика у дітей віком до 12 років*

Фармакокінетика топірамату у дітей, як і у дорослих, має лінійний характер з незалежним від дози кліренсом і рівнями концентрації фази плато у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти демонструють більш високий рівень кліренсу та коротший період напіввиведення. Таким чином, рівні концентрації топірамату у плазмі крові для однакових доз в мг/кг можуть бути нижчими у дітей порівняно з дорослими. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, що індукують печінкові ферменти, зменшують концентрацію фази плато у плазмі крові.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком старше 6 років з парціальними нападами при наявності або відсутності вторинно генералізованихпадів та первинно генералізованих тоніко-клонічнихпадів.

Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком старше 2 років з парціальними нападами при наявності або відсутності вторинно генералізованихпадів, або первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікуванняпадів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

Для профілактикипадів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не призначають для лікування гострих станів.

### ***Противоказання.***

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 топірамату на інші протиепілептичні препарати.*

Супутнє призначення топірамату з іншими протиепілептичними лікарськими засобами (карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідоном та ламотриджином) не впливає на рівні їх концентрацій у плазмі крові, за винятком окремих пацієнтів, у яких додавання топірамату до терапії

фенітоїном може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові (що, вірогідно обумовлене пригніченням ферменту CYP2C19). Таким чином, рекомендовано контроль рівня фенітоїну у плазмі крові для всіх пацієнтів, які приймають фенітоїн.

Протягом одночасного лікування з фенітоїном і карбамазепіном спостерігалось зниження концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну до лікування топіраматом може вимагати корекції доз топірамату. Дозу слід підбирати, орієнтуючись на досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Додавання або відміна вальпроєвої кислоти або ламотриджину не спричиняє клінічно значущих змін концентрації топірамату у плазмі крові і, відповідно, не вимагає зміни доз топірамату.

Топірамат пригнічує фермент CYP2C19 і може впливати на інші лікарські засоби, що метаболізуються за допомогою даного ферменту (такі як діазепам, іміпрамін, моклобемід, прогуаніл, омепразол).

*Вплив інших протиепілептичних препаратів на топірамат.*

Фенітоїн та карбамазепін знижують плазмові концентрації топірамату. Додавання чи відміна фенітоїну або карбамазепіну може вимагати регулювання дози препарату, що слід здійснювати шляхом титрування залежно від клінічного ефекту.

Додавання або відміна вальпроєвої кислоти не спричиняє клінічно значущих змін концентрації топірамату у плазмі крові і, відповідно, не вимагає зміни доз топірамату.

Результати можливої взаємодії наведені нижче.

Супутнє застосування інших протиепілептичних засобів	Концентрація проти-епілептичних засобів	Концентрація топірамату
Фенітоїн	↔**	↓
Карбамазепін	↔	↓
Вальпроєва кислота	↔	↔
Ламортиджин	↔	↔
Фенобарбітал	↔	Не вивчалось
Примідон	↔	Не вивчалось

↔ Не впливає на плазмові концентрації ( $\leq 15\%$ ).

\*\* Плазмові концентрації підвищуються в окремих пацієнтів.

↓ Плазмові концентрації знижуються.

#### Інші види взаємодій з лікарськими засобами

**Дигоксин.** При одночасному призначенні топірамату та дигоксину необхідно ретельно спостерігати за рівнем дигоксину у сироватці крові. Також слід ретельно спостерігати за рівнем дигоксину у сироватці крові після припинення лікування топіраматом.

**Засоби, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС).** Одночасне застосування топірамату з алкоголем або з іншими лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, не вивчалось. Не рекомендується призначати топірамат одночасно з алкоголем або лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС.

**Звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*).** Ризик зниження плазмових концентрацій, що призводить до втрати ефективності, може спостерігатися при одночасному призначенні топірамату та звіробієм.

Дослідження з оцінки потенційної взаємодії цих лікарських засобів не проводилися.

**Пероральні контрацептиви.** Ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч слід враховувати пацієнткам, які приймають пероральні контрацептиви разом з топіраматом. Пацієнткам, які приймають пероральні контрацептиви, слід рекомендувати повідомляти про будь-які зміни у термінах та характері менструацій. Ефективність контрацептивів може бути знижена навіть при відсутності проривних кровотеч.

**Літій.** Спостерігалось зниження системного впливу літію під час супутнього застосування топірамату у дозі 200 мг/добу. У пацієнтів з біполярними розладами фармакокінетика літію залишалася незміненою під час лікування топіраматом у дозах 200 мг/добу, хоча спостерігалось підвищення системного впливу після застосування топірамату у дозах до 600 мг/добу. Рекомендується контролювати рівні літію при одночасному застосуванні з топіраматом.

*Рисперидон.* Спостерігалися мінімальні зміни фармакокінетики активних метаболітів (рисперидон плюс 9-гідроксирисперидон), і не були продемонстровані зміни фармакокінетики 9-гідроксирисперидону. Не спостерігалось клінічно значущих змін системного впливу активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату.

*Метформін.* Клінічна значущість впливу метформіну на фармакокінетику топірамату невідома. У разі призначення або відміни топірамату пацієнтам, яким призначено метформін, слід приділяти значну увагу ретельному спостереженню за станом пацієнтів для належного контролю діабетичного статусу.

*Глібенкламід.* Фармакокінетика топірамату у фазі плато не змінювалася внаслідок супутнього призначення глібенкламіду. У разі додавання топірамату до терапії глібенкламідом або при додаванні глібенкламід до лікування топіраматом необхідне ретельне спостереження за станом пацієнтів для належного контролю діабетичного статусу.

*Глібурид.* Одночасне лікування глібуридом не мало впливу на сталі значення фармакокінетичних параметрів топірамату. При одночасному призначенні пацієнтам Епірамату® та глібуриду слід приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

*Піоглітазон.* У разі додавання топірамату до терапії піоглітазоном або при додаванні піоглітазону до лікування топіраматом необхідне ретельне спостереження за станом пацієнтів для адекватного контролю діабетичного статусу.

*Гідрохлоротіазид (ГХТЗ).* При додаванні ГХТЗ до терапії топіраматом спостерігалось збільшення  $C_{max}$  топірамату на 27 % і збільшення AUC на 29 %. Клінічна значущість цих змін невідома. Додаткове призначення ГХТЗ пацієнтам, яким проводять терапію топіраматом, може вимагати корекції дози топірамату. Фармакокінетичні параметри ГХТЗ у фазі плато не піддавалися значущому впливу при супутній терапії топіраматом. Спостерігалось зниження рівня калію у сироватці крові після застосування топірамату або ГХТЗ, яке було більш суттєвим при призначенні ГХТЗ і топірамату у комбінації.

*Дилтіазем.* Лікування дилтіаземом підвищує системний вплив топірамату на 20 %. Вплив дилтіазему може бути більш вираженим при призначенні топірамату у комбінації з іншими протиепілептичними лікарськими засобами.

#### Інші форми взаємодій

*Лікарські засоби, що сприяють нефролітазу.* Одночасне застосування топірамату з іншими лікарськими засобами, що сприяють нефролітазу, може підвищити ризик розвитку нефролітазу. Під час лікування топіраматом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричинити фізіологічні зміни, що підвищують ризик утворення каменів у нирках.

*Вальпроєва кислота.* Одночасне призначення топірамату разом з вальпроєвою кислотою спричинило гіперамоніємію 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. Вказаний побічний ефект не пов'язаний з фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або супутнім лікуванням іншими протиепілептичними препаратами не встановлений.

Повідомлялося про гіпотермію, визначену як випадкове зниження температури тіла до  $< 35$  °C, пов'язане з одночасним застосуванням топірамату та вальпроєвої кислоти, як у поєднанні з гіперамоніємією, так і за її відсутності. Це небажане явище, що спостерігалось у пацієнтів, які одночасно приймали топірамат та вальпроєву кислоту, може виникати після початку лікування із застосуванням топірамату або після збільшення щоденної дози топірамату.

#### Додаткові дослідження фармакокінетичних взаємодій.

Топірамат не змінює системного впливу амітриптиліну або галоперидолу. Однак топірамат збільшує системний вплив активного метаболіту амітриптиліну – нортриптиліну – і знижує активність метаболіту галоперидолу. Топірамат не змінює системного впливу пропранололу. Однак топірамат збільшує системний вплив метаболіту пропранололу. Лікування пропранололом збільшує системний вплив топірамату.

Флунаризин не впливає на фармакокінетику топірамату, але при одночасному призначенні з флуназерином топірамат підвищує системний вплив флунаризину.

Не існує фармакокінетичних взаємодій між топіраматом та дигідроерготаміном, пізотифеном або венлафаксином.

Топірамат не впливає на фармакокінетику суматриптану.

*Потенційні взаємодії, що не досліджувалися.* Топірамат інгібує фермент CYP2C19 і може впливати на інші активні субстанції, що метаболізуються під дією цього ферменту, такі як діазепам, іміпрамін, моклобемід, прогуаніл, омепразол. Одночасний прийом інгібіторів карбоангідрази (наприклад султіаму, зонізаміду) і топірамаму не вивчався. Комбінація цих засобів може збільшувати побічні ефекти внаслідок інгібування карбоангідрази.

### ***Особливості застосування.***

Протиепілептичні препарати слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення частоти нападів.

Головним шляхом виведення топірамаму та його метаболітів у незміненому стані є екскреція нирками. Швидкість виведення нирками залежить від функції нирок і не залежить від віку. Для досягнення сталих концентрацій у плазмі крові у хворих з помірно або сильно вираженими порушеннями функцій нирок може знадобитися від 10 до 15 днів порівняно з 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 хворим із порушеннями функції нирок для встановлення стабільної концентрації топірамаму у плазмі крові для кожної дози може знадобитися триваліший час.

У разі коли медичні показання вимагають термінової відміни топірамаму, рекомендовано ретельне спостереження за станом пацієнтів.

При призначенні топірамаму у деяких пацієнтів може підвищитися частота нападів або виникнути новий тип нападів внаслідок передозування, зменшення концентрації у плазмі крові супутньо призначених протиепілептичних лікарських засобів, прогресування захворювання або внаслідок парадоксального ефекту. Протягом застосування топірамаму дуже важлива адекватна гідратація (збільшення об'єму вживаної рідини). Гідратація може зменшити ризик розвитку нефролітіазу. Належна гідратація перед і протягом таких видів діяльності, як фізичні навантаження або перебування в оточенні з підвищеною температурою, може зменшити ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з перегріванням.

### ***Олігогідроз***

Повідомлялося про розвиток олігогідрозу (зниження потовиділення) в зв'язку із застосуванням топірамаму. Зниження потовиділення та підвищення температури тіла найчастіше розвивається у дітей при високій температурі навколишнього середовища.

*Розлади настрою/депресія.* Під час лікування топірамамом спостерігається підвищена частота виникнення розладів настрою та депресії.

*Суїцид/суїцидальні думки.* Необхідна уважність щодо ознак суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів і розгляд відповідного лікування. Пацієнтам (і особам, які за ними доглядають) необхідно рекомендувати звертатися за медичною допомогою при появі ознак суїцидальних думок або поведінки.

*Нефролітіаз.* У деяких 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, біль у нирках або біль у попереку. Фактори ризику розвитку нефролітіазу включають утворення каменів в анамнезі, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурію. Жоден із цих факторів ризику не дає змоги достовірно передбачати утворення каменів під час лікування топірамамом. Крім того, у групі підвищеного ризику можуть бути пацієнти, які приймають супутні препарати, що спричиняють розвиток нефролітіазу.

### ***Погіршення функції нирок***

Пацієнтам із погіршенням функції нирок ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю, оскільки кліренс топірамаму з плазми та з нирок є зниженим.

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам з порушеннями функцій печінки топірамат слід призначати з обережністю, оскільки кліренс топірамаму у них може бути зменшений.

*Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.* При призначенні топірамаму був зареєстрований синдром, що полягав у гострій міопії, що супроводжувалася вторинною закритокутовою глаукомою. Синдром включав гострий напад зниження гостроти зору та/або очний біль. Офтальмологічні прояви можуть включати міопію, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемію (почервоніння) очей та підвищення внутрішньоочного тиску. Також може спостерігатися мідріаз або його прояви можуть бути відсутніми. Описаний синдром може бути пов'язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кристалика та райдувної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми

виникають після 1-го місяця первинної терапії топірамом. На відміну від первинної відкритокутової глаукоми, що рідко спостерігається у пацієнтів віком до 40 років, вторинна закритокутова глаукома, пов'язана із застосуванням топірамаму, виникала при лікуванні як дітей, так і дорослих. Лікування передбачає припинення застосування топірамаму якнайшвидше, за рішенням лікаря, та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску. Ці заходи зазвичай призводять до зменшення внутрішньоочного тиску. Підвищення внутрішньоочного тиску будь-якої етіології при відсутності лікування може призвести до серйозних ускладнень, у тому числі до втрати зору. Необхідна оцінка можливості призначення лікування топірамом пацієнтам з порушеннями з боку органів зору в анамнезі.

*Метаболічний ацидоз.* Призначення топірамаму може супроводжуватися гіперхолеремічним, не пов'язаним з дефіцитом аніонів, метаболічним ацидозом (наприклад зниження концентрації бікарбонатів у плазмі крові нижче нормального рівня при відсутності респіраторного алкалозу). Залежно від причин виникнення подібного стану рекомендується проводити відповідні дослідження, включаючи визначення рівнів бікарбонатів у плазмі крові. При наявності ознак метаболічного ацидозу (наприклад дихання Куссмауля, диспное, анорексія, нудота, блювання, надмірна втома, тахікардія чи аритмія), слід обов'язково контролювати рівень бікарбонатів у плазмі крові. У разі виникнення та збереження симптомів метаболічного ацидозу слід розглянути рішення щодо зниження дози топірамаму або припинення лікування (відміну препарату слід здійснювати поступово). Зниження концентрації бікарбонатів у сироватці крові є наслідком інгібування топірамом печінкової карбоангідрази. Зазвичай зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку лікування, хоча може спостерігатися у будь-який період лікування топірамом. Рівень зниження концентрації, як правило, незначний або помірний. Рідко у пацієнтів спостерігалось зниження концентрації нижче 10 ммоль/л. Деякі захворювання або заходи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад захворювання нирок, тяжкі респіраторні порушення, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, прийом деяких лікарських засобів), можуть бути додатковими факторами, що посилюють вплив топірамаму на зниження концентрації бікарбонатів. Хронічний метаболічний ацидоз збільшує ризик утворення каменів у нирках і може потенційно призводити до остеопенії. У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Залежно від стану здоров'я при призначенні топірамаму рекомендується відповідне оцінювання, що включає визначення серологічних рівнів бікарбонатів. При виникненні і збереженні метаболічного ацидозу рекомендується розглянути необхідність зниження дози або припинити застосування топірамаму (з поступовим зменшенням дози).

*Харчові добавки.* У деяких пацієнтів під час лікування із застосуванням топірамаму може спостерігатися зниження маси тіла. Пацієнтам, які застосовують топірамаму, рекомендовано контролювати масу тіла. Якщо пацієнт втрачає масу тіла під час лікування топірамом, слід рекомендувати підтримуючу дієту або посилене харчування.

*Порушення когнітивної функції.* Порушення когнітивної функції при епілепсії має мультифакторну етіологію та може бути спричинене епілепсією як такою або застосуванням протиепілептичних засобів.

Повідомлялося про порушення когнітивної функції у дорослих внаслідок застосування топірамаму, що вимагало зниження дози або відміни препарату. Однак даних щодо порушення когнітивної функції у дітей недостатньо та роль терапії топірамом у розвитку даного порушення ще потребує вивчення.

*Непереносність лактози.* Таблетки топірамаму містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносності галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід призначати препарат.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Топірамаму виявив тератогенний ефект під час його застосування у дослідженнях на мишах, пацюках та кролях. Під час випробування на пацюках виявилось, що топірамаму проникає через плацентарний бар'єр. За даними Реєстру вагітностей Великої Британії та за даними Північноамериканського реєстру вагітних, які приймають протиепілептичні препарати (NAAED), виявляється, що немовлята, матері яких застосовували топірамаму у першому триместрі вагітності, демонструють підвищений ризик уроджених вад розвитку (таких як черепно-лицеві дефекти, такі як заяча губа та/або вовча паща, гіпоспадія та аномалії, які поширюються на різні системи організму). За даними Північноамериканського реєстру вагітних, які приймають протиепілептичні препарати (NAAED), стосовно монотерапії із застосуванням топірамаму виявляється

наявність утричі більшої кількості випадків значних уроджених дефектів розвитку порівняно з еталонною групою, яка не приймала лікування протиепілептичними препаратами. Крім того, спостерігалася значна поширеність низької маси тіла у новонароджених (<2500 г) після лікування із застосуванням топіраамату порівняно з еталонною групою.

Крім того, дані цих реєстрів, а також дані інших досліджень вказують на те, що порівняно з монотерапією, наявний підвищений ризик тератогенного ефекту, пов'язаного із застосуванням протиепілептичних засобів у вигляді комбінованої терапії.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати відповідні методи контрацепції та розглядати альтернативні варіанти лікування.

#### *Показання в разі епілепсії*

У період вагітності топіраамат слід призначати після повного інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для перебігу вагітності та про можливі ризики для плода, пов'язані із застосуванням цього лікарського засобу.

#### *Показання для профілактики мігрені*

Топіраамат протипоказаний вагітним жінкам та жінкам репродуктивного віку в разі, якщо вони не користуються ефективними методами контрацепції (див. розділ «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, пероральні контрацептиви»).

#### Годування груддю.

Дослідження на тваринах виявили наявність екскреції топіраамату в грудне молоко. Екскреція топіраамату в грудне молоко людини не підлягала оцінці під час контрольованих досліджень. Обмежене спостереження пацієнтів дає можливість припускати наявність екстенсивної екскреції топіраамату в грудне молоко людини. Оскільки багато лікарських засобів можуть виділятися у грудне молоко людини, необхідно приймати рішення стосовно того, чи припиняти грудне вигодовування або чи припиняти/чи утримуватися від лікування із застосуванням топіраамату, беручи до уваги важливість лікарського засобу для матері (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Топіраамат впливає на центральну нервову систему і може спричиняти сонливість, запаморочення, а також спричиняє порушення зору та/або нечіткість зору (помутніння зору). Зазначені побічні ефекти можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автотранспортом, або для тих, хто працює з технікою, особливо у разі, коли пацієнт ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендується розпочинати лікування з мінімальної дози з подальшим титруванням ефективної дози, щоб уникнути залежних від дози побічних ефектів. Дозу та рівень її підвищення слід підбирати відповідно до ефекту лікування. Таблетки не слід розламувати. Епірама<sup>®</sup> приймають незалежно від вживання їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини. Епірама<sup>®</sup> слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення сили та частоти нападів. У ході досліджень добові дози знижували на 50-100 мг з тижневими інтервалами для дорослих з епілепсією та на 25-50 мг для дорослих, які одержували топіраамат у дозах до 100 мг на добу для профілактики мігрені. У педіатричних дослідженнях дозу топіраамату зменшували поступово протягом 2-8 тижнів.

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

#### Монотерапія епілепсії

*Загальні рекомендації.* При відміні супутньої терапії протиепілептичними лікарськими засобами (ПЕЛЗ) для проведення монотерапії топірааматом слід узяти до уваги вплив цих лікарських засобів на контроль нападів. Якщо немає необхідності у терміновій відміні супутніх ПЕЛЗ із міркувань безпеки, рекомендується послідовне зменшення їх дози приблизно на одну третину від попередньої дози протягом 2 тижнів.

Після припинення прийому лікарських засобів з властивостями індукторів ферментів рівні топіраамату збільшуються. Стан здоров'я хворого може вимагати зменшення доз топіраамату.

*Дорослі.* Титрування дози слід розпочинати з прийому 25 мг на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу

слід збільшувати на 25-50мг/добу з інтервалами 1-2 тижні і розподіляти її на 2 прийоми. Якщо пацієнт не переносить таку схему збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення дози або довші інтервали перед прийомом більших доз. Рекомендований рівень початкової цільової дози для монотерапії топірамамом у дорослих становить 100-200 мг на добу за 2 прийоми. Максимальна рекомендована доза становить 500 мг на добу за 2 прийоми. Деякі пацієнти зі стійкими формами епілепсії переносили монотерапію топірамамом у дозах 1000мг на добу. Ці рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку за умови відсутності у них захворювань нирок.

*Діти віком від 6 років.* При виборі і титруванні дози необхідно керуватися клінічною відповіддю. Лікування дітей віком від 6 років слід розпочинати з призначення 0,5-1 мг/кг маси тіла на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу збільшують на 0,5-1мг/кг маси тіла/добу з інтервалом 1-2 тижні; добову дозу розподіляють на 2 прийоми. Якщо дитина не переносить таку схему збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення дози або довші інтервали перед прийомом більших доз. Рекомендований рівень початкової цільової дози для монотерапії топірамамом у дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (приблизно 2 мг/кг маси тіла на добу у дітей віком 6-16 років).

*Додаткова терапія епілепсії (парціальні напади з вторинними генералізованими нападами або без них, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади або напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто).*

*Дорослі.* Лікування слід розпочинати з дози 25-50 мг на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу слід збільшувати на 25-50мг/добу з інтервалами 1-2 тижні і розподіляти її на 2 прийоми. У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу. Мінімальна ефективна доза становить 200 мг. Звичайна підтримуюча доза становить 200-400 мг за 2 прийоми.

Ці рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих, включаючи пацієнтів літнього віку за умови відсутності у них захворювань нирок.

*Діти віком від 2 років.* Рекомендована загальна добова доза топірамамом для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла/добу за 2 прийоми. Титрування дози розпочинається з призначення дози 25 мг (або менше, у межах діапазону 1-3 мг/кг маси тіла/добу) на ніч протягом 1 тижня. Дозу слід збільшувати на 1-3 мг/кг маси тіла/добу з тижневим або двотижневим інтервалом (приймати за 2 прийоми) до досягнення терапевтичного ефекту.

У ході клінічних досліджень добре зарекомендувала себе доза по 30 мг/кг маси тіла/добу.

#### *Мігрень*

*Дорослі.* Рекомендована добова доза топірамамом для профілактики нападів мігрені становить 100мг за 2 прийоми. Титрування дози слід розпочинати з призначення 25 мг на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу збільшують на 25мг/добу з інтервалом 1 тиждень. Якщо пацієнт не переносить таку схему збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення дози або довші інтервали перед прийомом більших доз. У деяких пацієнтів позитивний результат досягається при добовій дозі топірамамом 50мг/добу. Пацієнти одержували добові дози топірамамом до 200 мг/добу. Ця доза може забезпечувати переваги для деяких пацієнтів, однак рекомендується застосовувати її з обережністю з огляду на підвищення частоти виникнення побічних ефектів.

*Діти.* Топірамамом не рекомендований для лікування або профілактики нападів мігрені у дітей через недостатні дані щодо безпеки та ефективності застосування.

#### *Загальні рекомендації щодо дози топірамамом для особливих груп пацієнтів*

##### *Порушення функції нирок.*

У пацієнтів з порушеннями функції нирок ( $CLCR \leq 70$  мл/хв) топірамамом слід призначати з обережністю, оскільки плазмовий і нирковий кліренс топірамамом у них знижені.

Пацієнти з діагностованим ураженням нирок можуть потребувати більш тривалого часу до досягнення фази плато при застосуванні кожної дози. У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності у дні проведення гемодіалізу слід застосовувати додаткову дозу топірамамом, яка дорівнює приблизно половині добової дози, оскільки топірамамом видаляється з плазми крові за допомогою гемодіалізу. 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, оскільки кліренс топірамату у них зменшений.

*Пацієнти літнього віку.*

Немає необхідності у корекції дози пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок.

*Діти.*

*Монотерапія епілепсії.* Застосовують дітям віком від 6 років.

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

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

### ***Передозування.***

Ознаки та симптоми передозування топіраматом включали: судоми, сонливість, порушення мовлення, затуманеність зору, диплопію, порушення мислення, летаргію, порушення координації, ступор, артеріальну гіпотензію, біль у животі, збудження, запаморочення та депресію. У більшості випадків клінічні прояви не були тяжкими, але були зареєстровані летальні випадки внаслідок передозування при призначенні кількох лікарських засобів, включаючи топірамат. Передозування топіраматом може спричинити тяжкий метаболічний ацидоз (див. «Особливості застосування»).

*Лікування.* При гострому передозуванні топіраматом, якщо прийом внутрішньо відбувся нещодавно, слід одразу промити шлунок або викликати блювання. Було встановлено, що активоване вугілля адсорбує топірамат. При необхідності проводять симптоматичну терапію. Ефективним шляхом виведення топірамату з організму є гемодіаліз. Пацієнтам рекомендується збільшити вживання рідини.

### ***Побічні реакції.***

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, дисгевзія, гіпестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезії, сонливість, тремор, диплопія, помутніння зору, діарея, нудота, підвищена втомлюваність, дратівливість та зменшення маси тіла.

*Діти.* Побічні реакції, що спостерігалися у дітей частіше ніж у дорослих: зниження апетиту, підвищення апетиту, гіперхлоремічний ацидоз, гіпокаліємія, розлади поведінки, агресія, апатія, первинне безсоння, суїцидальні думки, порушення концентрації уваги, летаргія, порушення циркадного ритму, погіршення сну, посилення сльозовиділення, синусова брадикардія, незвичні відчуття, порушення ходи.

Побічні реакції, що спостерігалися лише у дітей: еозинофілія, психомоторна гіперактивність, вертиго, блювання, гіпертермія, пірексія та труднощі з навчанням.

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт.

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

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

*Порушення метаболізму:* анорексія, зниження апетиту, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, підвищення апетиту, полідипсія, гіперхлоремічний ацидоз.

*Психічні порушення:* депресія, брадифренія, безсоння, порушення мовлення, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, агресія, зміни настрою, ажитація, депресивний настрій, гнів, незвична поведінка, схвильованість, злість, суїцидальні думки, спроби самогубства, галюцинації, психотичні порушення, слухові галюцинації, зорові галюцинації, апатія, недостатність спонтанного мовлення, порушення сну, вплив на лабільність, знижений статевий потяг, відчуття занепокоєння, тривога, плач (крик), дисфемія, ейфоричний настрій, параноя, персеверація мислення, напади паніки, плаксивість, порушення здатності читати, первинне безсоння, сплюснення емоційного афекту, незвичне мислення, втрата статевого потягу, байдужість, безсоння середнього ступеня тяжкості, порушення концентрації уваги, раннє пробудження, панічні реакції, піднесений настрій, манія, аноргазмія, розлади панічного типу, розлади статевого збудження, відчуття відчаю\*, незвичний оргазм, гіпоманія, зниження відчуттів при оргазмі.

*З боку нервової системи:* парестезії, сонливість, запаморочення, порушення концентрації уваги,

порушення пам'яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення мислення, розлади психомоторних функцій, судоми, порушення координації, тремор, летаргія, гіпестезія, ністагм, дисгевзія, порушення рівноваги, дизартрія, інтенційний тремор, седація, пригнічення свідомості, великий епілептичний напад, комплексні часткові напади, порушення мовлення, психомоторна гіперактивність, синкопе, сенсорні розлади, слинотеча, гіперсомнія, афазія, повторюваність мовлення, гіпокінезія, дискінезія, постуральне запаморочення, порушення сну, відчуття печіння, втрата чутливості, паросмія, мозочковий синдром, дизестезія, гіпогезія, ступор, незграбність, аура, агезія, дисграфія, дисфазія, периферична нейропатія, пресинкопе, дистонія, формікація (відчуття повзання мурашок), апраксія, порушення циркадного ритму сну, гіперестезія, гіпосмія, аносія (втрата нюху), есенціальний тремор, акінезія, відсутність реакції на подразники.

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

*З боку органів слуху та лабіринту:* вертиго, дзвін у вухах, біль у вухах, глухота, однобічна глухота, нейросенсорна глухота, відчуття дискомфорту у вухах, порушення слуху.

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* задишка, носова кровотеча, закладеність носа, ринорея, задишка, зумовлена фізичним навантаженням, параназальна синусова гіперсекреція, дисфонія, кашель.

*З боку травного тракту:* нудота, діарея, блювання, запор, біль у верхній частині живота, диспепсія, біль у животі, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, парестезії слизової оболонки порожнини рота, гастрит, абдомінальний дискомфорт, панкреатит, метеоризм, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у нижній частині живота, гіпестезії у порожнині рота, гінгівальна кровотеча, здуття, дискомфорт в епігастральній області, абдомінальна чутливість, гіперсекреція слини, біль у порожнині рота, неприємний запах з рота, глосодинія.

*З боку печінки та жовчного міхура:* гепатит, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алопеція, висипання, свербіж, еритема, ангідроз, гіпестезія обличчя, кропив'янка, генералізований свербіж, макулярні висипання, порушення пігментації шкіри, алергічний дерматит, набряк обличчя, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, незвичний запах шкіри, періорбітальний набряк, локалізована кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія, спазми м'язів, міалгія, м'язові посмикування, м'язова слабкість, скелетно-м'язовий біль у грудях, набряк суглобів, скелетно-м'язова нееластичність, біль у боку, м'язова втома, відчуття дискомфорту у кінцівках.

*З боку нирок і сечовивідної системи:* нефролітіаз, полакіурія, дизурія, камені у сечі, нетримання сечі, гематурія, біль при сечовипусканні, ниркова коліка, біль у нирках, камені у сечовивідних шляхах, тубулярний ацидоз.

*З боку репродуктивної системи і молочних залоз:* еректильна дисфункція, статева дисфункція.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, пірексія, астенія, дратівливість, розлади ходи, незвичні відчуття, нездужання, гіпертермія, відчуття спраги, грипоподібне захворювання, повільність, відчуття периферичного холоду, відчуття сп'яніння, відчуття тривоги, набряк обличчя, кальциноз.

*Дослідження:* зниження маси тіла, збільшення маси тіла, наявність кристалів у сечі, порушення ходи, зниження кількості лейкоцитів, підвищення рівня печінкових ферментів, зниження рівня бікарбонату у крові.

*Соціальна поведінка:* нездатність до навчання.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці. Препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

**Упаковка.**

*таблетки по 25 мг або 50 мг, або 100 мг:* по 10 або по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери по 14 таблеток або по 6 блістерів по 10 таблеток у картонній коробці;  
*таблетки по 200 мг:* по 7 або по 10 таблеток у блістері. По 4 блістери по 7 таблеток або 6 блістерів по 10 таблеток у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПЛІВА Хрватска д.о.о.

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

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.