

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ТОПАМАКС[□]
ТОРАМАХ[®]

Загальна характеристика:

міжнародна назва: topiramate;

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки з маркуванням, округлі, вкриті оболонкою з відповідним написом і кольором:

25 мг - білого кольору з написом “Тор” на одному боці та “25” – на іншому;

100 мг - жовтого кольору з написом “Тор” на одному боці та “100” – на іншому;

200 мг - оранжево-рожевого кольору з написом “Тор” на одному боці та “200” – на іншому;

склад: 1 таблетка містить топірамату 25 мг, 100 мг або 200 мг

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль попередньо желатинізований (модифікований), натрію крохмальгліколят, крохмаль попередньо желатинізований, магнію стеарат, вода деіонізована, барвник Opadry[□] білого, жовтого, оранжево-рожевого кольорів, віск карнауби.

Форма випуску. Таблетки вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03AX11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Топірамат, який є діючою речовиною таблеток ТОПАМАКС[®], - новий протиепілептичний препарат, який належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на фоні тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує активність γ -амінобутирату (ГАБА) у відносно деяких підтипів ГАБА – рецепторів (у тому числі ГАБА – рецепторів), а також модулює активність самих ГАБА – рецепторів, перешкоджає активації кайнатом чутливості підтипу кайнат/АМПК (α -аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота) – рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) відносно підтипу NMDA – рецепторів. Ці ефекти топірамату є дозозалежними при концентрації препарату в плазмі від 1 мкмоль до 200 мкмоль, з мінімальною активністю в межах від 1 мкмоль до 10 мкмоль. Крім того, топірамат пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрази. За вираженістю цей фармакологічний ефект топірамату значно уступає ацетазоламіду – відомому інгібітору вугільної ангідрази, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

Фармакокінетика.

Топірамат всмоктується швидко і ефективно. Біодоступність – 81%. Вживання їжі не спричиняє клінічно вагомий дії на біодоступність топірамату. З білками плазми зв'язується 13-17% топірамату. Після одноразового прийому в дозі до 1 200 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 значень, що спостерігаються у чоловіків, що пов'язують з більш високим вмістом жирової тканини в організмі жінок. Після перорального застосування метаболізується близько 20% від прийнятої дози. Але у хворих, які отримують супутню терапію протиепілептичними препаратами, що індукують ферменти, які відповідають за метаболізм лікарських засобів, метаболізм топірамату підвищувався до 50%. Із плазми, сечі і фекалій людини були виділені та ідентифіковані шість практично неактивних метаболітів. Основним шляхом виведення незміненого топірамату (70%) і його метаболітів є нирки. Після перорального введення плазматичний кліренс препарату становить 20-30 мл/хв. Фармакокінетика топірамату має лінійний характер, плазматичний кліренс залишається постійним, а площа під кривою “концентрація/час” (AUC) у діапазоні доз від 100 до 400 мг зростає пропорційно дозі. У хворих з нормальною функцією нирок для досягнення сталої концентрації у плазмі може знадобитись від 4 до 8 днів. Величина максимальної концентрації (C_{max}) після багаторазового перорального застосування 100 мг препарату двічі на день

становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг двічі на день середній період напіввиведення топірамату з плазми дорівнював приблизно 21 годині.

У хворих з порушеннями функції нирок плазматичний та нирковий кліренс топірамату знижується (CL_{CR}) \square 60 мл/хв.); У людей літнього віку, які не мають захворювань нирок, плазматичний кліренс топірамату не змінюється. Топірамат ефективно виводиться із плазми шляхом гемодіалізу. У хворих з порушенням функції печінки від помірно виражених до тяжких плазматичний кліренс топірамату знижується.

Фармакокінетика у дітей до 12 років.

Фармакокінетичні властивості топірамату у дітей, як і у дорослих, що виявлені при вивченні додаткової терапії, мають лінійний характер з дозозалежним кліренсом та сталими рівнями концентрації в плазмі, що підвищуються пропорційно дозі. Однак діти мають більш високий рівень кліренсу та більш короткий період напіввиведення. Отже, рівні концентрації топірамату в плазмі для одних і тих же доз в мг/кг можуть бути нижчими для дітей в порівнянні з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, що індукуються печінковими ферментами, зменшують сталі рівні концентрації в плазмі.

Показання для застосування.

Епілепсія:

Як монотерапія для лікування пацієнтів із вперше діагностованою епілепсією або для переходу на монотерапію хворих на епілепсію.

Як додаткова терапія для лікування дорослих і дітей, старше 2 років з парціальними або генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Лікування дорослих і дітей як додаткова терапія при нападах, що асоційовані із синдромом Lennox-Gastaut.

Мігрень:

Для профілактики нападів мігрені у дорослих.

Спосіб застосування та дози.

Для оптимального контролю як у дорослих, так і у дітей рекомендується почати лікування з незначної дози з подальшим поступовим добором ефективної дози.

ТОПАМАКС® можна приймати незалежно від вживання їжі.

Епілепсія.

Додаткова терапія

Дорослі: лікування починається з добору дози шляхом прийому 25-50 мг на ніч протягом тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 25-50 мг і розділяти її на два прийоми. При доборі дози необхідно керуватись терапевтичним ефектом. У деяких хворих ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу.

Мінімальна ефективна доза – 200 мг. Звичайна підтримуюча доза становить від 200 до 400 мг на добу та приймається в два прийоми. Деякі пацієнти добре переносять дозу, що перевищує 1 600 мг на день.

Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих хворих, включаючи людей похилого віку за умови відсутності у них захворювань нирок.

Діти віком 2 роки і старше.

Рекомендована загальна денна доза ТОПАМАКСУ® (топірамату) для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла на день, розподілена на два прийоми. Лікування починається з добору дози шляхом прийому 25 мг (або менше, беручи за основу дозування 1-3 мг/кг маси тіла на день) на ніч протягом тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 1-3 мг/кг маси тіла на день та приймати її у два прийоми до досягнення терапевтичного ефекту. При доборі дози слід керуватись терапевтичним ефектом.

У клінічних дослідженнях добре зарекомендувала себе доза по 30 мг/кг маси тіла на день.

Монотерапія.

Застосування монотерапії топіраматом слід базувати на спостереженнях за проявами судомних нападів при відміні супутньої терапії протиепілептичними засобами.

Якщо міркування безпеки не вимагають термінової відміни супутніх протиепілептичних лікарських засобів, рекомендується послідовне зменшення їх прийому приблизно на одну третину від попередньої дози протягом 2 тижнів.

Після припинення прийому лікарських засобів, які мають властивості індукторів ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів, рівні топірамату збільшуються. Стан здоров'я хворого може вимагати зменшення доз топірамату.

Дорослі. Добір дози слід починати з прийому 25 мг на ніч протягом тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 25-50 мг з тижневим або двотижневим інтервалом та приймати її у два прийоми. Якщо пацієнт не встигає пристосуватись до збільшення дози, можна застосувати менш значні прирощення дози або більш тривалі інтервали між прирощеннями. При доборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози ТОПАМАКСУ® при монотерапії у дорослих - 100 мг на добу, а максимальна рекомендована доза дорівнює 500 мг на добу. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію ТОПАМАКСОМ® у дозі 1 000 мг на день. Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей похилого віку за відсутності у них захворювань нирок.

Діти. Лікування дітей від 2 років і старше слід починати з прийому 0,5-1 мг/кг на ніч протягом першого тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 0,5-1 мг/кг на добу з тижневим або двотижневим інтервалом; денну дозу можна розділяти на два прийоми. Якщо дитина не може пристосуватись до режиму підбору дози, можна застосувати менш значне прирощення дози або більш тривалі інтервали між прирощеннями. При доборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози ТОПАМАКСУ® при монотерапії у дітей віком 2 роки і старше становить 3-6 мг/кг маси тіла на добу. У разі, коли нещодавно встановлено діагноз "Парціальні епілептичні напади", діти можуть отримувати дозу 500 мг на день.

Мігрень.

Рекомендована добова доза топірамату для профілактики нападів мігрені становить 100 мг, розподілена на два прийоми. Добір дози слід починати з прийому 25 мг ввечері протягом тижня. У подальшому дозу збільшують на 25 мг на добу з інтервалом тиждень після кожного підвищення дози. Якщо пацієнт погано переносить зазначений режим добору дози, можна застосувати менш значне прирощення дози або більш тривалі інтервали між прирощеннями.

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. При підборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю.

Побічна дія.

Побічні явища, що відмічались, були класифіковані відповідно до стандартної термінології ВАЗ-АТ. Оскільки найчастіше ТОПАМАКС® застосовують разом з іншими протиепілептичними препаратами, неможливо виявити, який з препаратів спричинив розвиток побічного ефекту.

З боку центральної нервової системи – нервозність, запаморочення, головний біль, порушення мови та зору, психомоторна загальмованість, атаксія, втомлюваність, порушення концентрації уваги, труднощі із запам'ятовуванням, сплутаність свідомості, сонливість, порушення мислення, анорексія, ністагм, диплопія, парестезія, депресія; додатково у дітей – розлади особистості, слинотеча, гіперкінезія; значно рідше – порушення смакових відчуттів, збудження, когнітивні розлади, емоційна лабільність (проблеми з настроєм), порушення координації рухів та ходи, апатія, психозо-психотичні симптоми, агресивні реакції; дуже рідко – суїцидальні думки та спроби, у дітей додатково – галюцинації.

З боку шлунково-кишкового тракту та гепатобілярної системи – диспептичні явища, нудота, черевний біль, діарея, сухість губ, рідко – підвищення печінкових трансаміназ, гепатит, печінкова недостатність.

Інші – зменшення маси тіла, астенія, нефролітіаз, олігогідроз (в основному у дітей), метаболічний ацидоз, пропасниця, а також реакції з боку шкіри та слизової (багатоформна еритема, пемфігус, синдром Стівенса - Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) у хворих, які отримували ТОПАМАКС® разом з іншими препаратами, що спричиняють реакції з боку шкіри та слизової. Рідко – лейкопенія, дуже

рідко - нейтропенія. В окремих випадках відмічалися випадки тромбоемболії, хоча взаємозв'язок причини з прийомом лікарського засобу не був доведений. Можливе виникнення синдрому (як правило, через місяць від початку терапії), що характеризується міопією на фоні підвищеного внутрішньоочного тиску.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Передозування.

Ознаки та симптоми передозування ТОПАМАКСУ®: судоми, сонливість, порушення мови та зору, диплопія, порушення мислення, порушення координації, летаргія, ступор, артеріальна гіпотензія, черевний біль, запаморочення, збудження або депресія. В більшості випадків клінічні прояви не були тяжкими, але були зареєстровані смертельні випадки після передозування з використанням комбінації декількох лікарських засобів включно із топірамоматом.

Передозування топіраматы може спричинити тяжкий метаболічний ацидоз, (див. "Особливості застосування").

Лікування.

При гострому передозуванні ТОПАМАКСУ®, якщо незадовго до цього хворий приймав їжу, необхідно одразу промити шлунок або спровокувати блювання. В дослідження *in vitro* було встановлено, що активоване вугілля адсорбує топірамаат. За необхідності проводять симптоматичну терапію. Ефективним заходом виведення топіраматы з організму є гемодіаліз. Пацієнтам рекомендується адекватне підвищення об'єму вживаної рідини.

Особливості застосування.

Протиепілептичні препарати, зокрема ТОПАМАКС®, слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення частоти нападів. У клінічних випробуваннях дози зменшували на 100 мг з тижневими інтервалами. У деяких хворих відміна препарату була прискорена й пройшла без ускладнень. Головним шляхом виведення топіраматы та його метаболітів у незміненому стані є екскреція нирками. Швидкість виведення через нирки залежить від функції нирок і не залежить від віку. У хворих з помірно або сильно вираженими вадами нирок для досягнення сталих концентрацій у плазмі може знадобитися від 10 до 15 днів, у порівнянні із 4 - 8 днями у хворих з нормальною функцією нирок.

Як і при будь-якому захворюванні, схема добору дози повинна орієнтуватись на терапевтичну ефективність (тобто ступінь зниження частоти нападів, відсутність побічних ефектів) і враховувати те, що у хворих з вадами функції нирок для встановлення стабільної концентрації топіраматы в плазмі для кожної дози може знадобитись більш тривалий час.

Препарат з обережністю призначають дітям віком до 2 років.

Під час терапії топірамоматом дуже важливе адекватне збільшення об'єму вживаної рідини, що може знизити ризик розвитку нефролітіазу, а також побічних ефектів, пов'язаних з дією фізичних навантажень і підвищених температур. Застосування ТОПАМАКСУ® для лікування гострих нападів мігрені не вивчено.

Розлади настрою/депресія.

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

Нефролітіаз.

У деяких хворих, особливо у тих, які мають схильність до нефролітіазу, може підвищитись ризик утворення каменів у нирках, і пов'язані з ним симптоми, такі як ниркова коліка. Щоб зменшити цей ризик, необхідно відповідне збільшення об'єму рідини, яку приймає хворий. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є схильність до утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден з цих факторів ризику не може в достатньому ступені передбачати виникнення каменів під час прийому топіраматы. Крім того, ризик може бути підвищений у хворих, які приймають супутні препарати, що спричиняють розвиток нефролітіазу.

Пацієнти з захворюваннями печінки.

Пацієнтам з ушкодженнями печінки ТОПАМАКС® повинен призначатися з обережністю, оскільки кліренс топіраматы може зменшитись.

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.

При застосуванні ТОПАМАКСУ® був зареєстрований прояв синдрому, що складався з гострої міопії асоційованої 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 христалика та райдужної оболонки і розвитку *вторинної закритокутовою глаукоми*. Як правило, симптоми виникали після місяця первинної терапії ТОПАМАКСОМ®. На відміну від *первинної відкритокутової глаукоми*, що рідко спостерігається у пацієнтів до 40 років, *вторинна закритокутова глаукома*, пов'язана із застосуванням топірамаму, спостерігалась як у дітей, так і у дорослих. Лікування передбачає відміну ТОПАМАКСУ®, якщо лікар вважатиме це за доцільне, та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску.

Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології за відсутності адекватного лікування може призвести до серйозних ускладнень або навіть до втрати зору.

Метаболічний ацидоз.

При застосуванні топірамаму може виникати піперхолеремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (наприклад, зниження концентрації бікарбонатів у плазмі нижче нормального рівня за відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів сироватки крові є наслідком інгібування топірамамом печінкової карбоангідрази. В більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявлятися у будь-який період лікування топірамамом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (середнє значення становить 4 ммоль/л при застосуванні дорослими пацієнтами в дозі 100 мг на день і близько 6 мг на день на кг маси тіла при застосуванні в педіатричній практиці). В деяких випадках у пацієнтів відмічалось 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 підсилюють бікарбонатзнижувачий ефект топірамаму.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту.

У зв'язку з цим при лікуванні топірамамом рекомендується здійснювати необхідні дослідження, в тому числі визначення концентрації бікарбонатів у сироватці. При виникненні метаболічного ацидозу та його персистуванні, рекомендується знизити дозу або припинити застосування топірамаму.

Особливості дієти.

Коли у пацієнта зменшується маса тіла під час прийому ТОПАМАКСУ®, може бути рекомендована підтримуюча дієта або посилене харчування.

Вагітність та лактація.

Дослідження, в яких би ТОПАМАКС® застосовувався для лікування вагітних, не проводилися. Проте в період вагітності ТОПАМАКС® слід застосовувати лише в тому випадку, коли його потенційний позитивний ефект перевищує потенційний ризик для плода.

Виділення топірамаму з грудним молоком не було вивчено в контрольованих дослідженнях. Обмежені дослідження на пацієнтах показали присутність топірамаму в грудному молоці. Оскільки більшість лікарських засобів виділяється з молоком, необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

Вплив на керування автомобілем та роботу з технікою.

Як і всі інші протиепілептичні препарати, ТОПАМАКС® діє на центральну нервову систему та може спричиняти виникнення сонливості, запаморочення та інші подібні симптоми. Зазначені побічні ефекти в основному досить слабо або помірно виражені, але можуть бути потенційно небезпечними для хворих, які керують автомобілем, або для тих, хто працює з технікою, особливо в тому випадку, коли хворий ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Вплив ТОПАМАКСУ® на інші протиепілептичні препарати.

Поєднання прийому ТОПАМАКСУ® з лікуванням іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідоном) не впливає на значення їх сталих концентрацій у плазмі, за винятком такого в окремих хворих, у яких додавання ТОПАМАКСУ® до фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну в плазмі. Це може бути пов'язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту (CYP2C_{meph}). Таким чином, у

кожного хворого, який приймає фенітоїн і в якого розвиваються клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі.

Вплив інших протиепілептичних препаратів на ТОПАМАКС®.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації ТОПАМАКСУ® в плазмі. Додавання (або відміна) фенітоїну або карбамазепіну до лікування ТОПАМАКСОМ® може вимагати зміни доз останнього. Дозу слід підбирати, орієнтуючись на досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

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

Результати зазначених взаємодій наведені нижче.

ПЕП, що додається	Концентрація ПЕП	Концентрація ТОПАМАКСУ®
Фенітоїн	<input type="checkbox"/> **	<input type="checkbox"/>
Карбамазепін	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вальпроєва кислота	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Фенобарбітал	<input type="checkbox"/>	НД
Примідон	<input type="checkbox"/>	НД

= відсутність ефекту;

** = підвищення концентрації у поодиноких хворих;

= зниження концентрації в плазмі;

НД = не досліджувалась;

ПЕП = протиепілептичний препарат.

Інші лікарські взаємодії.

Дигоксин: у дослідженнях з використанням одноразової дози площа під кривою концентрації дигоксину в плазмі (ПКК) при одночасному прийомі ТОПАМАКСУ® зменшувалась на 12 %. Терапевтична значущість цього спостереження не з'ясована. При призначенні (або відміні) ТОПАМАКСУ® хворим, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти рутинному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці.

Засоби, що пригнічують ЦНС: у межах клінічних досліджень наслідки сумісного введення ТОПАМАКСУ® з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчались.

Рекомендується не приймати ТОПАМАКС® разом із вживанням алкоголю або іншими препаратами, що спричиняють пригнічення функції ЦНС.

Пероральні контрацептиви: у дослідженнях лікарської взаємодії з пероральними контрацептивами, в яких використовується комбінований препарат, що містить норетиндрон (1 мг) та етинілестрадіол (35 мг), ТОПАМАКС® у дозах 50 - 800 мг на день суттєво не впливав на ефективність норетиндрону і в дозах 50 - 200 мг на день - на ефективність етинілестрадіолу. Суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу спостерігалось при дозуванні ТОПАМАКСУ® 200 - 800 мг на день. Клінічна значущість наведених змін не відома. Ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч повинен враховуватись у пацієток, які приймають пероральні контрацептиви разом із ТОПАМАКСОМ®. Пацієток, які приймали пероральні контрацептиви, необхідно просити повідомляти про будь-які зміни у строках та характері менструацій.

Препарати літію.

У здорових добровольців спостерігалось зниження (до 18%) площі під кривою концентрації літію під час прийому топірамату в дозі 200 мг на добу. У пацієтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалась незмінною при лікуванні топіраматом у дозах 200 мг на добу, тоді як при застосуванні топірамату в дозах 600 мг на добу спостерігалось збільшення площі під кривою концентрації літію (до 26%). Зважаючи на це, рекомендується проводити моніторинг рівня літію при одночасному застосуванні разом із топіраматом.

Рисперидон.

Дослідження взаємодії, що проводилися на здорових добровольцях і пацієнтах з біполярними розладами з використанням однієї та багатьох доз препарату, показали схожі результати. При одночасному застосуванні разом із топіраматом в зростаючих дозуваннях з 100, 250 та 400 мг на добу спостерігалось зниження площі під кривою концентрації рисперидону, призначеного в дозах 1-6 мг на добу, до 16% та 33% для дозувань 250 і 400 мг на добу відповідно.

Спостерігались мінімальні зміни у фармакокінетиці активних метаболітів (рисперидон + 9-гідроксирисперидон), і жодних змін не спостерігалось щодо 9-гідроксирисперидону. Також не спостерігались клінічно значущі зміни в фармакокінетиці активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату.

Гідрохлортіазид.

Лікарська взаємодія оцінювалася на здорових добровольцях при роздільному та одночасному застосуванні гідрохлортіазиду (25 мг) і топірамату (96 мг). Результати досліджень показали, що при одночасному прийомі топірамату та гідрохлортіазиду відбувається збільшення максимальної концентрації топірамату на 27% та площі під кривою концентрації топірамату на 29%. Клінічна значимість цих досліджень не відома. Призначення гідрохлортіазиду пацієнтам, які приймають топірамат, може вимагати коригування дози топірамату. Фармакокінетичні параметри гідрохлортіазиду не піддавалися значним змінам при супутній терапії топіраматом. Клінічні лабораторні дослідження показали зниження рівня калію в сироватці крові при застосуванні топірамату або гідрохлортіазиду, яке було більш суттєвим при застосуванні топірамату та гідрохлортіазиду у комбінації.

Метформін.

Клінічна значущість дії метформіну на фармакокінетику топірамату не відома. У випадку призначення або відміни ТОПАМАКСУ® пацієнтам, яким призначений метформін, необхідно приділяти значну увагу ретельному дослідженню їх діабетичного статусу.

Піоглітазон.

При одночасному призначенні пацієнтам ТОПАМАКСУ® та піоглітазону необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

Глібурид.

При одночасному призначенні пацієнтам ТОПАМАКСУ® та глібуриду необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

Інші препарати: одночасне застосування ТОПАМАКСУ® та інших препаратів, що спричинюють виникнення нефролітазу, може підвищувати ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування ТОПАМАКСОМ® слід уникати використання таких препаратів, оскільки вони можуть спричинювати фізіологічні зміни, які призводять до нефролітазу.

Вальпроєва кислота.

Одночасне застосування топірамату разом з вальпроєвою кислотою спричинювало гіперамоніємію з або без енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили терапію зазначеними препаратами окремо. В більшості випадків симптоми та ознаки 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.

Додаткові дослідження лікарської взаємодії.

Для оцінки потенційно можливих варіантів лікарської взаємодії між топіраматом та іншими лікарськими засобами були проведені додаткові клінічні дослідження.

Результати зазначених взаємодій наведені нижче.

<i>ЛЗ, що додається</i>	<i>Концентрація ЛЗ^a</i>	<i>Концентрація ТОПАМАКСУ®^a</i>
<i>Амітриптилін</i>	<input type="checkbox"/> 20% збільшення C _{max} та AUC для метаболіту нортрипталіну	НД
<i>Дигідроерготамін (перорально та підшкірно)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Галоперидол</i>	<input type="checkbox"/> 31% збільшення AUC для метаболіту	НД

<i>Пропранолол</i>	<input type="checkbox"/>	16% збільшення C_{\max} і 17% збільшення AUC (пропранолол 80 мг)
	<input type="checkbox"/>	17% збільшення C_{\max} для 4-ОН пропранололу (топірамат 50 мг)
<i>Суматриптан (перорально та підшкірно)</i>	<input type="checkbox"/>	НД
<i>Пізотифен</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Дилтіазем</i>	<input type="checkbox"/>	20% зменшення AUC для дилтіазему та 18% зменшення DEA *, <input type="checkbox"/> для DEM*
<i>Венлафаксин</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	20% збільшення AUC

^a виражена у відсотках від значення максимальної концентрації в плазмі крові та площі під кривою концентрації при монотерапії.

= відсутність змін максимальної концентрації в плазмі крові та площі під кривою концентрації (не більше 15% від вихідних даних);

НД = не досліджувалась;

*DEA = дезацетилдилтіазем, *DEM = N-диметилдилтіазем.

Клінічні дослідження показали, що прийом топірамату може призвести до зниження рівня бікарбонату крові в середньому на 4 ммоль/л (див. “Особливості застосування”).

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі до 25 °C в сухому, недоступному для дітей місці. Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 4 блістери по 7 таблеток а бо 2 блістери по 14 таблеток в упаковці.

Виробник.

СІЛАГ АГ.

Шаффхаузен/Швейцарія

Адреса.

Cilag AG, Hochstrasse 201, 8205, Schaffhausen, Switzerland.

Сілаг АГ, Хохштрассе 201, 8205, Шаффхаузен, Швейцарія.