

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ТОПРАМІН
(TOPIRAMIN)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: topiramate; 2,3:4,5-ді-*O*-ізопропіліден- -*D*-фруктопіранози сульфамат;
основні фізико-хімічні властивості: *таблетки 25 мг:* таблетки білого або майже білого кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком "P" на одному боці і з відбитком "25" – на іншому;
таблетки 100 мг: таблетки жовтого до бежево-жовтого кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком "P" на одному боці і з відбитком "100" – на іншому;
таблетки 200 мг: таблетки темно-рожевого (цегляного) кольору, круглі, вкриті оболонкою, з відбитком "P" на одному боці і з відбитком "200" – на іншому;
склад: 1 таблетка містить топірамату 25 мг, 100 мг або 200 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят, коповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний, барвник Опадрі ІІ (25 мг – білий, 100 мг – жовтий, 200 мг - рожевий).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Топірамат. Код АТС N03A X11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Топірамат – новий протиепілептичний засіб класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Проведені електрофізіологічні та біохімічні дослідження з культивування нейронів у присутності топірамату дозволили виявити особливості, які зумовлюють протиепілептичну дію препарату.

Топірамат блокує генерацію потенціалів дії нейронами, які перебувають у стані постійної деполаризації. Це блокування залежить від часу, що свідчить про блокаду натрієвих каналів. Також топірамат підвищує активність гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) для деяких рецепторів ГАМК, наприклад ГАМК_A-рецепторів, сприяє посиленню потоку хлорид-іонів, спрямованому всередину нейронів. Таким чином, топірамат потенціює активність цього нейромедіатора, який має пригнічуючу дію. Оскільки профіль протиепілептичної дії топірамату суттєво відрізняється від профілю бензодіазепінів, він може модулювати активність ГАМК_A-рецепторів, нечутливих до бензодіазепінів. Топірамат є антагоністом відносно активізації кайнатом рецепторів амінокислот, які беруть участь у збуджуванні (глутамат), але не впливає на активність NMDA-рецепторів. Ці ефекти топірамату залежать від концентрації у діапазоні від 1 мкМ до 200 мкМ, мінімальна активність відмічається у діапазоні 1-10 мкМ.

Топірамат інгібує деякі ізоферменти карбоангідрази. Цей фармакологічний ефект топірамату значно слабший, ніж ацетазоламіду, тому він не є головним у визначенні протиепілептичної активності топірамату.

Топірамат справляє синергічну антиконвульсивну дію з карбамазепіном і фенобарбіталом, у комбінації з фенітоїном чинить додаткову антиконвульсивну дію.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика топірамату має лінійну залежність.

При застосуванні топірамату концентрація його у плазмі крові різних осіб відрізняється незначною мірою. Таким чином, цей препарат має передбачені параметри фармакокінетики, варіабельність яких є незначною.

Топірамат добре та швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. В організм потрапляє не менше 81% від прийнятої пероральної дози препарату. Їжа не впливає на біодоступність препарату. З білками плазми крові зв'язується 13-17% топірамату. Розподіл топірамату зменшується з підвищенням дози. При зміні одиничної дози від 100 до 1 200 мг середній об'єм розподілення препарату

зменшується від 0,80 до 0,55 л/кг.

Топірамат дуже слабо метаболізує в організмі здорових добровольців (приблизно 20%). У хворих, які отримували комбіновану протиепілептичну терапію із застосуванням препаратів – індукторів ферментів, які метаболізують лікарські засоби, рівень метаболізації топірамату підвищувався до 50%.

З плазми крові, сечі і калу були виділені та ідентифіковані шість метаболітів топірамату, утворені внаслідок його гідроксилювання, гідролізу і глюкуронідації. На частку кожного метаболіту припадає менше 3% сумарної активності, що виводиться з організму. При аналізі двох із шести метаболітів, що максимально зберегли структуру топірамату, не було виявлено фармакологічної активності.

Топірамат та його метаболіти виводяться головним чином нирками (не менше 81% від кількості, що надійшла в організм), 66% виводиться у незміненому вигляді протягом 4 діб. Середня величина ниркового кліренсу топірамату, який надходив у дозі 50-100 мг 2 рази на добу, становить 18 і 17 мл/хв відповідно, а у плазмі крові – 20-30 мл/хв.

Показник кліренсу у плазмі крові залишається незмінним, а площа під кінетичною кривою концентрації зростає залежно від дози в діапазоні 100-400 мг при одноразовому прийомі препарату.

Пацієнтам з нормальною функцією нирок для досягнення рівноважної концентрації препарату в плазмі крові потрібно 4-8 діб. Середня величина максимальної концентрації препарату в плазмі крові при багаторазовому прийомі по 100 мг 2 рази на добу у здорових добровольців становить 6,76 мкг/мл. Середній період напіввиведення препарату з плазми крові при багаторазовому прийомі по 50-100 мг 2 рази на добу становить близько 21 години. Цей показник суттєво не відрізняється від аналогічного при прийомі одноразової дози препарату.

У клінічних дослідженнях не виявлено кореляції між рівнем топірамату в плазмі крові та клінічною ефективністю. При застосуванні препарату не виявлено розвитку толерантності до топірамату.

У хворих з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв) кліренс топірамату знижується.

У хворих похилого віку при нормальній функції нирок кліренс топірамату не змінюється.

У хворих з порушеннями функції печінки кліренс топірамату знижується.

Фармакокінетика у дітей також має лінійний характер, але відмічається більш високий кліренс і більш короткий період напіввиведення.

Показання для застосування.

Як монотерапія для лікування дорослих і дітей старше 2 років з парціальними епілептичними нападами, первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Як додаткова терапія для лікування дорослих і дітей старше 2 років з парціальними епілептичними нападами, первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами, з нападами, асоційованими із синдромом Ленокса-Гасто.

Профілактика мігрені у дорослих.

Спосіб застосування та дози. Топірамін застосовують перорально, незалежно від приймання їжі. Лікування починають з мінімальної дози з подальшим добором ефективної дози.

Додаткова терапія.

Для лікування дорослих пацієнтів початкова доза становить 25-50 мг на ніч протягом першого тижня. Потім дозу поступово підвищують на 25-50 мг в тиждень. Добову дозу поділяють на два прийоми, у деяких хворих ефект може бути досягнутий при прийомі препарату один раз на добу.

Рекомендована доза при парціальних нападах становить 200-400 мг/добу, при генералізованих – 400 мг/добу. Деякі пацієнти добре переносять дозу більше 1 600 мг/добу.

У дітей (від 2 до 16 років) лікування починають з дози 25 мг/добу або менше, із розрахунку 1-3 мг/кг/добу, таку дозу приймають протягом першого тижня на ніч. Поступово дозу підвищують на 1-3 мг/кг з інтервалом 1-2 тижні, добову дозу поділяють на два прийоми. Рекомендована доза в середньому становить 5-9 мг/кг/добу в два прийоми.

При проведенні досліджень добре зарекомендував себе прийом препарату в дозі 30 мг/кг/добу.

Монотерапія.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Протиепілептичні засоби, що застосовувались раніше, слід відмінити поступово, приблизно на третину від попередньої дози, протягом двох тижнів. Після припинення прийому препаратів, які мають властивості індукторів ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів, може знадобитися зменшення дози топірамату.

Для лікування дорослих пацієнтів дозу слід починати з 25 мг/добу на ніч протягом першого тижня. Потім дозу поступово підвищують з тижневим або двотижневим інтервалом на 50 мг/добу, до досягнення терапевтичного ефекту, добову дозу поділяють на два прийоми.

Для деяких пацієнтів може знадобитися менше нарощення дози або більш тривалі інтервали між збільшенням дози.

Рекомендована доза становить 100-400 мг/добу, максимальна рекомендована доза – 500 мг/добу. Деякі пацієнти з рефракторними формами епілепсії добре переносять монотерапію в дозі 1 000 мг/добу.

Лікування дітей (від 2 до 16 років) починають з дози 1-3 мг/кг/добу, таку дозу приймають протягом першого тижня на ніч. Поступово дозу підвищують з тижневим або двотижневим інтервалом на 1-3 мг/кг, до досягнення терапевтичного ефекту, добову дозу ділять на два прийоми.

Для деяких пацієнтів може знадобитися менше нарощення дози або більш тривалі інтервали між збільшенням дози.

Рекомендована початкова цільова доза препарату становить 3-6 мг/кг/добу. При недавно встановленому діагнозі “парціальні епілептичні напади” дітям можна призначити препарат у дозі до 500 мг/добу.

Профілактика мігрені у дорослих. Рекомендована доза топірамату для профілактики мігрені становить 100 мг/добу, розділена на два прийоми. Ця доза досягається поступово, впродовж чотирьох тижнів. Застосування починають з 25 мг/добу ввечері в перший тиждень, з другого тижня приймають по 25 мг зранку та ввечері, з третього тижня приймають зранку – 25 мг, ввечері – 50 мг, а з четвертого тижня приймають по 50 мг зранку та ввечері (тобто загальна добова доза становить 100 мг).

Доза препарату та її підвищення регулюються залежно від клінічної відповіді на лікування. За необхідності інтервали між дозами можуть бути збільшені.

Застосування топірамату для лікування гострих нападів мігрені не вивчалось.

Побічна дія. Оскільки Топірамін частіше за все застосовують разом з іншими протиепілептичними препаратами, важко встановити, який з препаратів спричинив ту чи іншу побічну дію.

Терапія у дорослих пацієнтів. Найбільш часто при застосуванні Топіраміну відмічають такі побічні реакції: сонливість, запаморочення, стомлюваність, атаксія, загальмованість психомоторних реакцій, ністагм, парестезії, порушення концентрації уваги, сплутаність свідомості, порушення пам'яті. Рідко спостерігаються порушення мови, анорексія, депресія, порушення зору, нудота, зміна смакових відчуттів.

Терапія у дітей. У дітей найчастіше спостерігається стомлюваність, сонливість, анорексія, нудота, знервованість, атаксія, порушення концентрації уваги, порушення пам'яті, агресивність, зменшення маси тіла.

Протипоказання. Топірамін протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до топірамату та будь-якого компонента препарату. Не застосовується для лікування дітей до 2 років.

Передозування. При передозуванні препарату слід викликати блювання і провести промивання шлунка. Рекомендується підтримуюча терапія. Активне вугілля адсорбує топірамаат *in vitro*. Ефективним шляхом виведення топірамату з організму є гемодіаліз. Однак у випадку гострого передозування, включаючи випадки прийому більше 20 г, немає необхідності в застосуванні гемодіалізу.

Особливості застосування.

Топірамін, як і інші протиепілептичні засоби, треба відмінити поступово, щоб зменшити ризик збільшення частоти нападів. У разі відміни препарату добову дозу знижують поступово на 100 мг

кожного тижня. У деяких пацієнтів відміна Топіраміну була прискорена і пройшла без ускладнень.

Для лікування хворих похилого віку застосовують загальні рекомендації із застосування препарату за умови відсутності в них захворювань нирок.

При зменшенні маси тіла хворим, які отримують препарат, слід збагатити харчовий раціон або збільшити кількість їжі.

Препарат з обережністю призначають особам з патологією печінки.

Хворим з помірно та сильно вираженою нирковою недостатністю для досягнення рівноважної концентрації препарату в плазмі крові може знадобитися 10-15 діб, тоді як хворим з нормальною функцією нирок – 4-8 діб.

При застосуванні топірамаму у хворих, які схильні до нефролітіазу, підвищується ризик формування каменів у нирках. Щоб знизити цей ризик необхідно збільшити об'єм рідини, що потрапляє до організму. Не рекомендовано одночасне застосування топірамаму, який є слабким інгібітором карбоангідрази, з іншими речовинами, що також є інгібіторами цього ферменту (ацетазоламід та ін.), оскільки таке сполучення може призвести до утворення конкрементів у нирках.

Вагітність і лактація.

Як і інші протиепілептичні препарати, топірамаму має тератогенний вплив на тварин. Спеціальних досліджень на вагітних жінках не проводилось. Призначати препарат вагітним слід лише тоді, коли потенційний позитивний ефект від лікування перевищує потенційний негативний вплив на плід.

Із досліджень на тваринах відомо, що топірамаму переходить в молоко тварин, які годують. Спеціальних досліджень з цього питання у людини не проводилось, але, враховуючи окремі спостереження, можна припустити, що топірамаму також переходить в грудне молоко жінок, які годують груддю. Отже, вирішення питання про продовження або припинення годування груддю слід робити, враховуючи можливі негативні наслідки для новонародженої дитини та оцінюючи важливість препарату для жінки.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з технікою.

Топірамаму спричинює сонливість і запаморочення, отже, слід оцінити здатність хворого, який приймає препарат, виконувати роботи із застосуванням механізмів і керувати транспортними засобами.

При застосуванні препарату не виявлено розвитку толерантності до топірамаму.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Додавання Топіраміну в схему терапії до фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу або примідону не впливає на концентрацію цих препаратів у плазмі крові. Лише в окремих випадках спостерігали, що додавання Топіраміну в схему терапії до фенітоїну призводило до підвищення рівноважної концентрації фенітоїну в плазмі крові (такий ефект відмічався у хворих, які приймали фенітоїн у два прийоми). Це може бути пов'язано з інгібуванням метаболізму фенітоїну (CYP2C_{мeph}).

Як правило, не треба коригувати дозу цих препаратів при їх одночасному застосуванні. Але при виявленні ознак токсичності, що зумовлені фенітоїном, слід проводити моніторинг вмісту фенітоїну в плазмі крові.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрацію топірамаму в плазмі крові, через що за такої схеми дозу топірамаму треба коригувати. У схемі терапії з вальпроєвою кислотою коригування дози топірамаму не потребується.

При одночасному застосуванні топірамаму та дигоксину слід відстежувати концентрацію останнього у сироватці крові.

Не рекомендується поєднувати прийом Топіраміну із вживанням алкоголю або застосуванням речовин, що пригнічують центральну нервову систему.

При одночасному застосуванні топірамаму і перорального комбінованого контрацептиву, що містить норетиндрон та етинілестрадіол, кліренс норетиндрону суттєво не змінювався, однак кліренс естрогенного компонента значно збільшувався. За такої умови ефективність низьких доз пероральних контрацептивів може бути знижена.

Одночасне застосування топірамаму, який є слабким інгібітором карбоангідрази, з іншими речовинами,

Сторінка 5 з 5. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
що також є інгібіторами цього ферменту (ацетазоламід та ін.), може призвести до утворення каменів у
нирках, через що такого сполучення треба уникати.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі 15 - 25 С в сухому місці.
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Термін придатності – 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Препарат випускають у поліетиленових флаконах: 25 мг по 60 таблеток; 100 мг по 100
таблеток; 200 мг по 100 таблеток; у флакон вміщена упаковка з поглиначем вологи.

Виробник. Фармасайнс Інк.

Адреса. 6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек Н4Р 2Т4, Канада.