

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЕПІРАМАТ**

**Склад:**

*діюча речовина:* топірамат;

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

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, крохмаль частково прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалю гліколят, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), полісорбат 80, тальк, титану діоксид (E171); додатково для таблеток по 50 мг, по 100 мг – заліза оксид жовтий (E172); для таблеток по 200 мг – заліза оксид червоний (E172).

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

**Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X11.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Як монотерапія для лікування пацієнтів із вперше діагностованою епілепсією або для переходу на монотерапію у пацієнтів з епілепсією.

Як додаткова терапія для лікування дорослих і дітей віком від 3 років з парціальними або генералізованими тоніко-клонічними нападами; лікування епілептичних нападів на фоні синдрому Леннокса-Гасто.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до топірамату. Вагітність і лактація. Діти до 11 років для монотерапії; діти до 3 років для допоміжної терапії.

**Спосіб застосування та дози.** Таблетки приймати внутрішньо, незалежно від прийому їжі, не розламувати.

Епілепсія.

*Додаткова терапія.*

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

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

Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути застосовані до всіх дорослих хворих, включаючи людей літнього віку за умови відсутності у них захворювань нирок.

*Діти віком 3 роки і більше.*

Рекомендована загальна денна доза Епірамату (топірамату) для додаткової терапії становить в середньому від 5 до 9 мг на кг маси тіла на добу, розподілена на два прийоми. Лікування починається з підбору дози шляхом прийому 25 мг (або менше, беручи за основу дозування від 1 до 3 мг на кг маси тіла на добу) на ніч протягом 1 тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 1 - 3 мг на кг маси тіла на добу та приймати її у 2 прийоми до досягнення терапевтичного ефекту. При підборі дози слід керуватись терапевтичним ефектом.

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

### *Монотерапія.*

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

Якщо з міркувань безпеки непотрібно терміново відмінити супутні протиепілептичні лікарські засоби, рекомендується послідовно зменшити їх прийом приблизно на 1/3 від попередньої дози протягом 2 тижнів.

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

*Дорослі.* Підбір дози слід починати з прийому 25 мг на ніч протягом 1 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 підборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози Епіраму при монотерапії у дорослих становить 100 мг на добу, а максимальна рекомендована доза дорівнює 500 мг на добу. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію Епірамом у дозі 1 000 мг на добу. Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути застосовані до всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку, за відсутності у них захворювань нирок.

*Діти.* Лікування дітей віком від 3 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 приймати у два прийоми. Якщо дитина не може пристосуватись до режиму підбору дози, можна застосувати незначне прирощення дози або більш тривалі інтервали між прирощеннями. При підборі дози слід керуватись терапевтичною ефективністю. Рекомендований рівень початкової цільової дози Епіраму при монотерапії у дітей віком від 3 років і більше становить 3 - 6 мг на кг маси тіла на добу. У разі, коли нещодавно встановлено діагноз "парціальні епілептичні напади", діти можуть отримувати дозу, що становить 500 мг на добу.

Особам літнього віку з нормальною функцією нирок корекція дози непотрібна.

### ***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними ефектами як при монотерапії, так і у складі комбінованої терапії є неврологічні і психіатричні розлади, а також зниження маси тіла. При монотерапії ці побічні ефекти розвивалися в окремих або у поодиноких випадках, за винятком парестезії і втомлюваності у дорослих пацієнтів.

*Неврологічні і психіатричні розлади:* часто – сонливість, запаморочення, підвищена збудливість, головний біль, атаксія, втомлюваність, розлади мови, психомоторна загальмованість, амнезія, парестезії, анорексія, порушення концентрації уваги, емоційна лабільність, депресія, сплутаність свідомості, розлади координації, порушення ходи, агресивні реакції, афазія, гіперкінезія; зрідка – ажитація, когнітивні розлади, галюцинації, апатія.

*Шлунково-кишкові розлади:* нудота, абдомінальний біль, гіперсаливація; підвищення активності печінкових трансаміназ, гепатит, печінкова недостатність (при застосуванні у складі комбінованої терапії).

*Метаболічні і обмінні розлади:* зниження маси тіла.

*Гематологічні розлади:* лейкопенія.

*Розлади з боку очей:* ністагм, диплопія, порушення зору. У поодиноких випадках можлива гостра міопія з вторинною закритокутовою глаукомою у дітей і дорослих. Звичайно симптоми розвиваються протягом місяця після початку лікування і проявляються зниженням гостроти зору та/або болем у ділянці очей. Офтальмологічні прояви: білатеральна міопія, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемія і підвищення внутрішньоочного тиску, у тому числі мідріазом. Можлива поява супрациліарного випоту, що призводить до зміщення вперед кришталика і райдужної оболонки. Лікування гострої міопії з вторинною закритокутовою глаукомою включає припинення прийому

препарату і заходи, спрямовані на зниження внутрішньоочного тиску.

*Інші:* зміна смаку, астенія.

*З боку сечостатевої системи:* нечасто – нефролітіаз. У поодиноких випадках – венозна тромбоемболія, але зв'язок з прийомом Епірамату не встановлений.

Зрідка – зниження потовиділення здебільшого у дітей при пропасниці і високій температурі, гострій міопії, пов'язаній з вторинною закритокутовою глаукомою; метаболічний ацидоз.

При застосуванні Епірамату у період вагітності у новонароджених хлопчаків можливий розвиток гіпоспадії.

### **Передозування.**

*Симптоми:* головний біль, збудження, сонливість, загальмованість, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, кома.

*Лікування:* промивання шлунка, стимулювання блювання, гідратація. Гемодіаліз ефективний. Застосування активованого вугілля неефективно, оскільки в експериментах *in vitro* було показано, що він не адсорбує топірамат. Терапія – симптоматична.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Застосування препарату можливо лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Під час лікування Епірамоматом жінкам у період лактації необхідно припинити годування груддю.

### **Діти.**

Дія топірамату на дітей віком до 3 років не досліджувалася.

### **Особливості застосування.**

Епірамат слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення частоти нападів. У деяких хворих відміна препарату була прискорена й пройшла без ускладнень.

Головним шляхом виведення топірамату та його метаболітів у незміненому вигляді є екскреція нирками. Швидкість виведення нирками 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 підбору дози повинна орієнтуватись на терапевтичну ефективність (тобто ступінь зниження частоти нападів, відсутність побічних ефектів) та враховувати те, що у хворих з вадами функції нирок для встановлення стабільної концентрації топірамату в плазмі для кожної дози може знадобитися більш тривалий час.

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

Під час терапії топірамоматом дуже важливе адекватне збільшення об'єму вживаної рідини, що може знизити ризик розвитку нефролітіазу, а також побічних ефектів, пов'язаних із дією фізичних навантажень та підвищенням температури тіла.

У деяких хворих, особливо тих, які мають схильність до нефролітіазу, може підвищитись ризик утворення каменів у нирках та пов'язаних з ними симптомів, таких 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 топірамату. Крім того, ризик може бути підвищений у хворих, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.

У пацієнтів з порушеною функцією печінки Епірамат повинен застосовуватись з обережністю, оскільки кліренс топірамату може зменшитись.

При розвитку гострої міопії на фоні лікування Епірамоматом слід припинити прийом препарату та вжити відповідних заходів, спрямованих на зниження внутрішньоочного тиску під суворим наглядом лікаря.

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

У випадках, коли пацієнт втрачає вагу під час прийому Епірамату, може бути рекомендована підтримуюча дієта або посилене харчування.

При застосуванні Епірамату може виникати гіперхолеремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (наприклад, зниження концентрації бікарбонатів в плазмі нижче нормального рівня при відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів сироватки крові є наслідком інгібування топіраматом печінкової карбоангідрази. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча цей ефект може проявлятися у будь-який період лікування топіраматом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (середнє значення становить 4 ммоль/л при застосуванні у дорослих пацієнтів в дозі 100 мг на день і приблизно 6 мг на добу на кг маси тіла при застосуванні в педіатричній практиці). Деякі захворювання або заходи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад, захворювання нирок, важкі респіраторні захворювання, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, прийом деяких лікарських засобів) можуть бути додатковими факторами, що підсилюють бікарбонатно-знижувачий ефект топірамату.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту.

У зв'язку із наведеним при лікуванні топіраматом рекомендується здійснювати необхідні дослідження, в тому числі визначення концентрації бікарбонатів у сироватці. При виникненні метаболічного ацидозу та його персистенції рекомендується знизити дозу або припинити прийом топірамату.

Під час лікування Епіраматом не вживати алкогольні напої.

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

При застосуванні препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.***

Одночасне застосування Епірамату з іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота, фенобарбітал, примідон) не впливає на значення їх сталих концентрацій у плазмі, за винятком окремих хворих, у яких додавання топірамату до фенітоїну може викликати підвищення концентрації фенітоїну в плазмі. Це може бути пов'язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту. Таким чином, у кожного хворого, який приймає фенітоїн і у якого розвиваються клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі.

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату в плазмі. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну до лікування Епіраматом може вимагати зміну доз останнього. Дозу слід підбирати, орієнтуючись на досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Додавання або відміна вальпроєвої кислоти не спричиняє терапевтично значимих змін концентрації топірамату в плазмі і, відповідно, не потребує зміни доз Епірамату.

Одночасне призначення топірамату разом із вальпроєвою кислотою спричиняли 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. Наведена побічна дія не пов'язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії із монотерапією топіраматом або одночасним призначенням інших протиепілептичних препаратів не встановлений.

При призначенні або відміні Епірамату хворим, що приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти рутинному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці.

Не приймати Епірамат разом з препаратами, що спричиняють пригнічення функції центральної нервової системи (препарати, які містять етанол).

Ризик зниження ефективності контрацептивів та посилення проривних кровотеч слід враховувати у

пацієнток, які приймають пероральні контрацептиви разом з Епірамом. Пацієнток, які приймали пероральні контрацептиви, необхідно просити повідомляти про будь-які зміни у строках та характері менструацій.

У здорових добровольців спостерігалось зниження (до 18%) площі під кривою концентрації літію під час прийому топірамаму в дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалась незмінною при лікуванні топірамом в дозах 200 мг на добу, в той час як при призначенні топірамаму 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 призначенні разом із топірамом.

При одночасному прийомі топірамаму та гідрохлортіазиду відбувається збільшення максимальної концентрації топірамаму на 27% та площі під кривою концентрації топірамаму на 29%. Призначення гідрохлортіазиду пацієнтам, які приймають топірамаму, може вимагати корегування дози топірамаму. Фармакокінетичні параметри гідрохлортіазиду не піддавалися значним змінам при супутній терапії топірамом. Клінічні лабораторні дослідження показали зниження рівня калію в сироватці крові при застосуванні топірамаму або гідрохлортіазиду, яке було більш суттєвим при застосуванні топірамаму та гідрохлортіазиду у комбінації.

У разі призначення або відміни Епірамаму пацієнтам, яким призначений метформін, необхідно приділяти значну увагу ретельному дослідженню їх діабетичного статусу.

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

Одночасне застосування Епірамаму з іншими препаратами, що сприяють нефролітазу, може підвищувати ризик утворення каменів у нирках. Під час лікування Епірамом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричинити фізіологічні зміни, що сприяють нефролітазу.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Топірамаму належить до класу сульфатзаміщених моносахаридів. Топірамаму зменшує частоту виникнення потенціалів дії, характерних для нейрона у стані стійкої деполяризації, що свідчить про залежність блокуючої дії топірамаму на  $\text{Na}^+$ -канали від стану нейрона. Підвищує активність ГАМК щодо деяких підтипів ГАМК-рецепторів (у тому числі ГАМК а-рецепторів), а також модулює активність самих ГАМК а-рецепторів; перешкоджає активації кайнатом чутливості кайнат/АМПК-рецепторів (альфа-аміно-3-гідрокси-5 метилізоксазол-4-пропіонова кислота) до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспартату щодо NMDA-рецепторів. Ці ефекти дозозалежні при концентрації топірамаму в плазмі 1 - 200 мкМ з мінімальною активністю у межах 1 - 10 мкМ.

Пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрази (II - IV), але цей ефект слабший за ацетазоламід і, вірогідно, не є основним у протисудомній активності топірамаму.

*Фармакокінетика.* Абсорбція – висока, біодоступність – 80%. Приймання їжі не має клінічно значущої дії на біодоступність. Час, необхідний для досягнення максимальної концентрації 2 год після прийому внутрішньо у дозі 400 мг. Максимальна концентрація після багаторазового прийому внутрішньо 100 мг 2 рази на добу – 6,76 мкг/мл.

Зв'язування з білками плазми – 13 - 17%. Об'єм розподілу (після прийому 1,2 г) – 0,55 - 0,8 л/кг, залежить від статі (у жінок – 50% від величин, що спостерігаються у чоловіків). Рівноважна концентрація ( $C_{ss}$ ) досягається через 4 - 8 днів, при нирковій недостатності – 10 - 15 днів.

Метаболізується у печінці шляхом гідроксилювання, гідролізу і глюкуронування з утворенням 6 фармакологічно неактивних метаболітів. Фармакокінетика після одноразового приймання внутрішньо носить лінійний характер, плазмовий кліренс залишається постійним – 20 - 30 мл/хв; площа під кривою “концентрація – час” (AUC) у діапазоні доз 100 - 400 мг зростає пропорційно дозі. Період напіввиведення після багаторазового приймання 50 і 100 мг 2 рази на добу – 21 год.

При тяжкій печінковій і нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв) плазмовий і нирковий кліренс знижуються. Виводиться нирками у незміненому вигляді (70%) і у вигляді метаболітів. Видаляється з плазми за допомогою гемодіалізу.

**Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** *таблетки по 25 мг:* білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з маркуванням “ТО” на одному боці і “25” – на іншому;

*таблетки по 50 мг:* світло-жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з маркуванням “ТО” на одному боці і “50” – на іншому;

*таблетки по 100 мг:* жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з маркуванням “ТО” на одному боці і “100” – на іншому;

*таблетки по 200 мг:* рожево-червоного кольору (лососеві), круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з маркуванням “ТО” на одному боці і “200” – на іншому.

**Несумісність.** Не спостерігається.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 С.

**Упаковка.** По 7 або 10, або 14 таблеток у блістері. По 2 або 4, або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ “ПЛІВА Хорватія”.

**Місцезнаходження.** 10000, Загреб, вул. Гр. Вуковара, 49, Хорватія.