

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
**09.04.2014 № 256**  
Реєстраційне посвідчення  
№UA/9762/01/02  
№UA/9762/01/03  
№ UA/9762/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
**01.09.2016 № 919**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу  
**ТОПЛЕСИН 25, ТОПЛЕСИН 50, ТОПЛЕСИН 100**

**Склад:**

*діюча речовина:* topiramate; 1 таблетка містить топірамату 25 мг або 50 мг, або 100 мг;  
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, целактоза (суміш лактози моногідрату і целюлози порошкоподібної (75:25)), натрію кроскармелоза, кислота стеаринова, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк; барвник: азорубін (E 122) (дозування 50 мг) або тартразин (E 102) (дозування 100 мг).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з двоопуклою поверхнею білого кольору (дозування 25 мг), рожевого кольору (дозування 50 мг) або жовтого кольору (дозування 100 мг). На поверхні таблеток допускається мармуровість. На поперечному розрізі видно два шари (дозування 50 мг або 100 мг).

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Топірамат належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Точний механізм, за яким топірамат спричиняє протисудомну та профілактичну дію проти мігрені, невідомий. Електрофізіологічні та біохімічні дослідження на культурах нейронів виявили три властивості, які можуть бути пов'язані з протиепілептичною ефективністю топірамату.

Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує частоту активації ГАБА<sub>A</sub>-рецепторів γ-амінобутиратом (ГАБА), а також збільшує здатність ГАБА індукувати потік іонів хлору в нейрони, що свідчить про властивість топірамату посилювати активність цього інгібіторного нейротрансмітера. Ця дія не блокується флумазенілом, антагоністом бензодіазепіну. До того ж, топірамат не збільшує тривалості часу, коли іонні канали є відкритими, що відрізняє топірамат від барбітуратів, які модулюють ГАБА<sub>A</sub>-рецептори.

Топірамат може модулювати бензодіазепін-нечутливий підтип ГАБА<sub>A</sub>-рецепторів внаслідок суттєвих відмінностей у протиепілептичних властивостях топірамату і бензодіазепінів. Топірамат перешкоджає здатності кайнату активувати підтип кайнат/АМПК (α-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота) глутаматних рецепторів, але не має явного впливу на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) серед підтипу NMDA-рецепторів. Ці ефекти топірамату є залежними від концентрації у плазмі крові в межах від 1 мкмоль до 200 мкмоль, з мінімальною активністю у межах від 1 мкмоль до 10 мкмоль.

Крім того, топірамат пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрази. За вираженістю цей фармакологічний ефект топірамату значно поступається відповідному показнику



ацетазоламід у – відомому інгібітору карбоангідрози, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

*Фармакокінетика.* Фармакокінетичний профіль топірамату, порівняно з іншими протиепілептичними лікарськими засобами, характеризується тривалим періодом напіввиведення з плазми крові, лінійністю фармакокінетики, переважно нирковим кліренсом, відсутністю суттєвого зв'язування з білками та відсутністю клінічно значущих активних метаболітів.

Топірамат не є потужним індуктором ферментів, які метаболізують лікарські засоби, його можна застосовувати незалежно від прийому їжі, рутинний моніторинг концентрацій топірамату у плазмі крові не потрібен. Дослідження не показали достовірного зв'язку між концентраціями у плазмі крові та ефективністю чи побічними реакціями.

*Всмоктування.* Топірамат всмоктується швидко та ефективно. При пероральному застосуванні 100 мг топірамату середня пікова концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) 1,5 мкг/мл досягається протягом 2-3 годин ( $T_{max}$ ). Середній рівень всмоктування пероральної дози 100 мг  $^{14}C$ -топірамату складає щонайменше 81 %. Їжа не має клінічно важливого впливу на біодоступність топірамату.

*Розподіл.* З білками плазми крові зв'язується 13-17 % топірамату. Показано, що ділянка зі слабкою здатністю зв'язуватися із топіраматом в/на еритроцитах досягає порога насичення при концентраціях у плазмі крові понад 4 мкг/мл. Об'єм розподілу змінюється обернено пропорційно до дози. Після одноразового прийому дози від 100 до 1200 мг значення середнього уявного об'єму розподілу становить 0,80-0,55 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; дана різниця не є клінічно важливою.

*Метаболізм.* У здорових пацієнтів топірамат переважно не піддається метаболізму (~ 20 %). У пацієнтів, які отримують супутню терапію протиепілептичними препаратами метаболізм топірамату підвищується до 50 %. Із плазми крові, сечі та фекалій людини були виділені та ідентифіковані 6 метаболітів, утворених шляхом гідроксилування, гідролізу та глюкуронідації. Кожен з цих метаболітів складає менше 3 % від загальної радіоактивності сечі після застосування  $^{14}C$ -топірамату. Дослідження двох метаболітів, які зберегли більшість структури топірамату, виявлено, що вони мають невелику або зовсім не мають протисудомної дії.

*Виведення.* Основним шляхом виведення незміненого топірамату (щонайменше 81 % від дози) і його метаболітів у людини є нирки. Близько 66 % дози  $^{14}C$ -топірамату виділяється у незміненому вигляді із сечею протягом 4 днів. При застосуванні 50 мг та 100 мг топірамату 2 рази на добу середній нирковий кліренс становить близько 18 мл/хв та 17 мл/хв відповідно, що свідчить про канальцеву реабсорбцію топірамату в нирках. Після перорального застосування плазмовий кліренс препарату становить 20-30 мл/хв.

Топірамат має низьку міжсуб'єктну варіабельність концентрацій у плазмі крові, тому його фармакокінетичні властивості є передбачуваними. Фармакокінетика топірамату є лінійною, плазмовий кліренс залишається постійним, а площа під кривою «концентрація-час» збільшується дозопропорційно після застосування доз у діапазоні від 100 мг до 400 мг. У пацієнтів з нормальною функцією нирок рівноважна концентрація у плазмі крові досягається протягом 4-8 днів. Значення  $C_{max}$  після багаторазового перорального застосування 100 мг топірамату 2 рази на добу становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг 2 рази на добу середній період напіввиведення топірамату з плазми крові становить приблизно 21 годину.

Багаторазове застосування топірамату у дозах від 100 до 400 мг 2 рази на добу одночасно з фенітоїном чи карбамазепіном демонструє дозопропорційне зростання концентрації топірамату у плазмі крові.

У хворих з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв). Як наслідок, для заданої дози препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок очікуються вищі рівноважні концентрації топірамату у плазмі крові порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Пацієнтам з відомими порушеннями



функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення рівноважних концентрацій після прийому кожної дози. Пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок рекомендується половина від звичайної початкової та підтримуючої доз.

Топірамат ефективно виводиться з плазми крові шляхом гемодіалізу. Подовжений час гемодіалізу може спричинити зниження концентрації топірамату нижче рівня, необхідного для підтримання протисудомного ефекту. Для уникнення швидких знижень концентрації топірамату у плазмі крові під час гемодіалізу може потребуватися додаткова доза. При доборі дози слід враховувати: 1) тривалість діалізного періоду; 2) швидкість кліренсу діалізної системи, що використовується; 3) значення ниркового кліренсу топірамату у пацієнта, який знаходиться на діалізі.

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки від середнього до тяжкого ступеня кліренс топірамату знижується в середньому до 26 %. Тому пацієнтам з порушеннями функції печінки топірамат слід застосовувати з обережністю.

У пацієнтів літнього віку, які не мають захворювань нирок, плазмовий кліренс топірамату не змінюється.

*Діти (віком до 12 років).* Фармакокінетика топірамату у дітей, як і у дорослих, яким застосовують топірамат в якості додаткової терапії, є лінійною, з кліренсом, незалежним від дози та з рівноважними концентраціями у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти мають вищий рівень кліренсу та коротший період напіввиведення. Отже, концентрації топірамату у плазмі крові для одних і тих же доз в розрахунку на кілограм маси тіла можуть бути нижчими для дітей порівняно з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, що індукують печінкові ферменти, зменшують рівноважні концентрації топірамату у плазмі крові.

#### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів.

Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів або первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

Для профілактики нападів мігрені у дорослих, після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований 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. Поєднання прийому топірамату з лікуванням іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідоном) не впливає на значення їх рівноважних концентрацій у плазмі крові, за винятком окремих пацієнтів, у яких одночасне застосування топірамату та фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Це може бути пов'язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту (CYP2C19). Таким чином, у кожного пацієнта, який приймає фенітоїн і має клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові.

Дослідження фармакокінетичних взаємодій у пацієнтів, хворих на епілепсію, показало, що одночасне застосування топірамату в дозах від 100 до 400 мг на добу з ламотриджином не впливає на рівноважні концентрації ламотриджину у плазмі крові. Крім того, не було виявлено змін у рівноважних концентраціях топірамату у плазмі крові під час або після відміни лікування ламотриджином (середня доза – 327 мг на добу).

Топірамат пригнічує фермент CYP2C19 та може взаємодіяти з іншими речовинами, які метаболізуються цим ферментом (наприклад з діазепамом, іміпраміном, моклобемідом,



прогуанілом, омепразолем).

*Вплив інших протиепілептичних препаратів на топірамат.* Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час лікування топіраматом може потребувати зміни доз останнього. Дозу слід титрувати до досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Додавання або відміна вальпроєвої кислоти не спричиняє терапевтично значущих змін концентрації топірамату у плазмі крові і, відповідно, не потребує зміни доз топірамату.

Результати зазначених взаємодій наведені нижче

ПЕП, що додається	Концентрація ПЕП	Концентрація топірамату
Фенітоїн	↔**	↓
Карбамазепін	↔	↓
Вальпроєва кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбітал	↔	НД
Примідон	↔	НД

↔ = відсутність впливу (зміна  $\leq 15\%$ );

\*\* = підвищення концентрації в окремих пацієнтів;

↓ = зниження концентрації у плазмі крові;

НД = не досліджувалася;

ПЕП = протиепілептичний препарат.

*Взаємодії з іншими лікарськими засобами.*

*Дигоксин.* Площа під кривою «концентрація-час» дигоксину у плазмі крові (AUC) при одночасному прийомі топірамату зменшується на 12%. Клінічне значення цього спостереження не з'ясоване. При призначенні або відміні топірамату пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти регулярному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці крові.

*Засоби, що пригнічують функції ЦНС.* Одночасне застосування топірамату з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчали. Не рекомендується приймати топірамат разом з алкоголем або іншими препаратами, що пригнічують функції ЦНС.

*Звіробій звичайний (Hypericum perforatum).* При одночасному застосуванні топірамату та звіробію звичайного існує ризик зниження концентрації топірамату у плазмі крові та зменшення його ефективності. Дослідження з оцінки цієї взаємодії не проводилися.

*Пероральні контрацептиви.* У дослідженнях взаємодії лікарських засобів, застосування топірамату в якості монотерапії у дозах 50-200 мг на добу одночасно з комбінованим пероральним контрацептивом (норетиндрон 1 мг + етинілестріадіол 35 мкг) не було асоційоване зі статистично значущими змінами середніх концентрацій (AUC) будь-якого з компонентів перорального контрацептива. В іншому дослідженні застосування топірамату в дозах 200, 400 або 800 мг на добу в якості додаткової терапії до лікування вальпроєвою кислотою, у пацієнтів з епілепсією спостерігалось суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестріадіолу (18%, 21% та 30% відповідно). В обох дослідженнях топірамату (при застосуванні у дозах 50-200 мг на добу здоровим добровольцям та 200-800 мг на добу хворим на епілепсію) не мав суттєвого впливу на концентрацію норетиндрону. Хоча при застосуванні доз 200-800 мг на добу пацієнтам з епілепсією спостерігалось дозозалежне зниження концентрації етинілестріадіолу, при застосуванні доз 50-200 мг на добу здоровим пацієнтам суттєвої дозозалежної зміни концентрації етинілестріадіолу виявлено не було. Клінічне значення виявлених змін невідоме. Слід враховувати ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч у пацієнок, які приймають комбіновані пероральні контрацептиви одночасно з топіраматом. Слід попередити пацієнок про необхідність повідомляти про будь-які зміни у тривалості та характері кровотеч. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

*Препарати літію.* Спостерігається зниження (до 18%) AUC літію під час одночасного застосування топірамату у дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами



фармакокінетика літію залишається незмінною під час одночасного лікування топіраматом у дозах 200 мг на добу, тоді як при застосуванні топірамату у дозах 600 мг на добу спостерігається збільшення AUC літію до 26 %. Рекомендується контролювати концентрацію літію в плазмі при одночасному застосуванні з топіраматом.

*Рисперидон.* При одночасному застосуванні рисперидону в дозах 1-6 мг на добу з топіраматом у дозах 100, 250 та 400 мг на добу спостерігається зниження концентрацій рисперидону на 16 % та 33 % AUC для дозувань 250 і 400 мг на добу відповідно. Однак відмінностей в AUC активної речовини при лікуванні рисперидоном в якості монотерапії та комбінованим лікуванням з топіраматом не виявлено. Спостерігалися мінімальні відхилення у фармакокінетиці діючої речовини та активних метаболітів (рисперидон та 9-гідроксирисперидон) та не спостерігалось змін у фармакокінетиці 9-гідроксирисперидону. Також не спостерігалось

клінічно значущих змін у системній експозиції активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату. Після додання топірамату у дозах 250-400 мг на добу до лікування рисперидоном у дозах 1-6 мг на добу спостерігалось підвищення частоти побічних реакцій (90 % та 54 % відповідно). Найчастішими побічними реакціями після додання топірамату до лікування рисперидоном були: сонливість (27 % та 12 %), парестезії (22 % та 0 %) та нудота (18 % та 9 % відповідно).

*Гідрохлоротіазид.* При одночасному прийомі топірамату та гідрохлоротіазиду відбувається збільшення  $C_{max}$  та AUC топірамату на 27 % та 29 % відповідно. Клінічне значення цих змін невідоме. Призначення гідрохлоротіазиду пацієнтам, які приймають топірамат, може потребувати коригування дози топірамату. Фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду не змінюються суттєво при супутній терапії топіраматом. Дослідження показали зниження рівня калію у сироватці крові при застосуванні топірамату або гідрохлоротіазиду, яке було більш суттєвим при застосуванні топірамату та гідрохлоротіазиду у комбінації.

*Метформін.* Середні значення  $C_{max}$  та AUC<sub>0-12h</sub> метформіну збільшуються на 18 % та 25 % відповідно, тоді як середнє значення CL/F зменшується на 20 % при застосуванні метформіну одночасно з топіраматом. Топірамат не впливає на  $t_{max}$  метформіну. Клінічне значення впливу топірамату на фармакокінетику метформіну невідоме. При пероральному застосуванні кліренс топірамату з плазми крові знижується при одночасному застосуванні з метформіном. Рівень зміни кліренсу невідомий. Клінічне значення впливу метформіну на фармакокінетику топірамату невідоме.

У випадках призначення або відміни топірамату пацієнтам, які лікуються метформіном, слід регулярно контролювати їх діабетичний статус.

*Піоглітазон.* Спостерігалось зниження AUC<sub>τ,ss</sub> піоглітазону на 15 % без змін  $C_{max,ss}$ . Результат не є статистично значущим. Крім того, спостерігалось зниження  $C_{max,ss}$  та AUC<sub>τ,ss</sub> активного гідроксиметаболіту на 13 % та 16 % відповідно та зниження  $C_{max,ss}$  та AUC<sub>τ,ss</sub> активного кетометаболіту на 60 %. Клінічне значення цих результатів не встановлене. При одночасному призначенні пацієнтам топірамату та піоглітазону необхідно регулярно контролювати їх діабетичний статус.

*Глібурид.* Спостерігалось зниження AUC<sub>24</sub> глібуриду на 25 % при одночасному застосуванні з топіраматом. Системний вплив активних метаболітів 4-транс-гідроксиглібуриду (M1) та 3-цис-гідроксиглібуриду (M2) знижувався на 13 % та 15 % відповідно. Одночасне лікування глібуридом не впливало на рівноважні концентрації топірамату.

При одночасному призначенні топірамату та глібуриду необхідно регулярно контролювати діабетичний статус пацієнтів.

*Інші види взаємодій.*

*Лікарські засоби, що сприяють розвитку нефролітазу.* Одночасне застосування топірамату та інших препаратів, що сприяють розвитку нефролітазу, може підвищувати ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування топіраматом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричиняти фізіологічні зміни, які призводять до нефролітазу.

*Вальпроева кислота.* Одночасне застосування топірамату разом із вальпроевою кислотою асоційоване з гіперамоніємією з або без енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили терапію зазначеними препаратами окремо. У більшості випадків симптоми та ознаки зникали

РВ



після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна реакція не пов'язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений.

Повідомлялося про випадки гіпотермії (зниження температури тіла до  $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) при одночасному застосуванням вальпроєвої кислоти та топірамату, як одночасно з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат та вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.

*Додаткові дослідження фармакокінетичної взаємодії лікарських засобів.* Зміни в  $C_{\text{max}}$  та AUC у результаті взаємодії наведені нижче. У першій колонці зазначено лікарський засіб, що застосовується під час супровідної терапії. У другій колонці описані зміни у концентрації лікарського засобу, що застосовується під час супровідної терапії, при додаванні топірамату. У третій колонці (концентрація топірамату) зазначено вплив одночасного застосування лікарського засобу на концентрацію топірамату.

ЛЗ, що додається	Концентрація ЛЗ <sup>a</sup>	Концентрація топірамату
Амітриптилін	$\leftrightarrow$ 20 % збільшення $C_{\text{max}}$ та AUC метаболіту нортриптиліну	НД
Дигідроерготамін (перорально та підшкірно)	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Галоперидол	$\leftrightarrow$ 31 % збільшення AUC метаболіту	НД
Пропранолол	$\leftrightarrow$ 17 % збільшення $C_{\text{max}}$ 4-ОН пропранололу (топірамат 50 мг кожні 12 годин)	9 % та 16 % збільшення $C_{\text{max}}$ і 9 % та 17 % збільшення AUC (пропранолол 40 мг та 80 мг кожні 12 годин відповідно)
Суматриптан (перорально та підшкірно)	$\leftrightarrow$	НД
Пізотифен	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Дилтіазем	25 % зменшення AUC дилтіазему та 18 % зменшення DEA, і $\leftrightarrow$ для DEM*	20 % збільшення AUC
Венлафаксин	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$
Флунаризин	16 % збільшення AUC (топірамат 50 мг кожні 12 годин) <sup>b</sup>	$\leftrightarrow$

<sup>a</sup> виражена у відсотках зміна значення  $C_{\text{max}}$  у плазмі крові або AUC у порівнянні з монотерапією;

$\leftrightarrow$  = відсутність впливу на  $C_{\text{max}}$  та AUC (не більше 15 % від початкових даних);

НД = не досліджувалася;

\*DEA = дезацетилдилтіазем, DEM = N-диметилдилтіазем;

<sup>b</sup> AUC флунаризину зросла на 14 % у пацієнтів, які приймали тільки флунаризин. Зростання впливу може бути пов'язано з його накопиченням під час досягнення стану рівноважних концентрацій.

**Особливості застосування.** При необхідності швидкої відміни топірамату рекомендовано клінічне спостереження за станом пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для додаткової інформації).

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, у деяких пацієнтів може спостерігатися зростання частоти нападів або поява нових типів нападів при застосуванні топірамату. Ці явища можуть бути наслідком передозування, зниження концентрацій у плазмі



крові протиепілептичних препаратів, які застосовують одночасно, прогресуванням захворювання чи парадоксальним ефектом.

Достатня гідратація є дуже важливою при застосуванні топірамату для зниження ризику розвитку нефролітіазу. Вживання достатньої кількості рідини до та під час фізичних навантажень або впливу високих температур може знизити ризик температурозалежних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

*Олігогідроз.* Повідомлялося про випадки олігогідрозу (зменшення потовиділення) та ангідрозу, асоційовані із застосуванням топірамату. Зменшення потовиділення та гіпертермія (підвищення температури тіла) можуть виникати головним чином у маленьких дітей, які піддаються впливу високих температур навколишнього середовища.

*Розлади настрою/депресія.* Повідомлялося про підвищення частоти випадків розладів настрою та депресії під час лікування топіраматом.

*Суїцид/суїцидальні думки.* Повідомлялося про випадки появи суїцидальних думок та суїцидальної поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Існують дані про невелике підвищення ризику суїцидальних думок та поведінки. Механізм розвитку цього явища невідомий, наявні дані не виключають можливості підвищення ризику у зв'язку з застосуванням топірамату.

Існують дані, що суїцидальні побічні реакції (суїцидальні думки, спроби самогубства та випадки самогубства) відзначаються у 0,5 % пацієнтів, які отримують топірамат, і з приблизно у 3 рази вищою частотою, ніж у пацієнтів, які топірамат не приймали.

Рекомендовано відстежувати ознаки суїцидальних думок та поведінки пацієнтів з призначенням відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід звертатися за консультацією до лікаря при першій появі суїцидальних думок та поведінки.

*Нефролітіаз.* Деякі пацієнти, особливо зі схильністю до нефролітіазу, можуть мати підвищений ризик утворення каменів у нирках і появи пов'язаних з цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль чи біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачати виникнення каменів під час прийому топірамату. Крім того, ризик додатково підвищується у пацієнтів, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.

*Порушення функцій нирок.* Пацієнтам з порушенням функції нирок ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю з огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренси топірамату знижені у таких пацієнтів. Пацієнтам з відомим порушенням функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стану рівноважних концентрацій після прийому кожної дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

*Порушення функцій печінки.* Пацієнтам із порушеннями функції печінки топірамат слід призначати з обережністю внаслідок можливості зниження кліренсу топірамату.

*Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.* При застосуванні топірамату повідомлялося про випадки синдрому гострої міопії, асоційованої із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми включають різке зниження гостроти зору та/або біль у оці. Офтальмологічний огляд може виявити міопію, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемію (почервоніння очей) та підвищений внутрішньоочний тиск. Також може спостерігатися мідріаз. Описаний синдром може бути пов'язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кристалика та райдужної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми виникали протягом першого місяця лікування топіраматом. На відміну від первинної відкритокутової глаукоми, що рідко спостерігається у пацієнтів віком до 40 років, вторинна закритокутова глаукома, пов'язана із застосуванням топірамату, спостерігалась як у дітей, так і у дорослих. Лікування передбачає щонайшвидшу відміну топірамату та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску.

Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології при відсутності відповідного лікування може призвести до серйозних ускладнень, включаючи постійну втрату зору.

Слід визначити, чи можна призначати топірамат пацієнтам із порушеннями зору в анамнезі.

*Дефекти поля зору.* У пацієнтів, які отримували лікування топіраматом, спостерігались дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Більшість таких випадків



мали зворотний характер і зникали після припинення лікування. При появі візуальних дефектів у будь-який час протягом терапії слід розглянути необхідність відміни препарату.

*Метаболічний ацидоз.* При застосуванні топірамату може виникати гіперхлоремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (тобто зниження концентрації бікарбонатів у плазмі крові нижче норми за відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів у сироватці крові є наслідком пригнічення топірамом карбоангідрази у нирках. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявитися у будь-який час протягом лікування топірамом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (у середньому на 4 ммоль/л при застосуванні дорослим пацієнтам у дозі 100 мг на добу і близько 6 мг/кг маси тіла на добу при застосуванні дітям). У деяких випадках у пацієнтів відзначалося 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 посилюють вплив топірамату на зниження концентрації бікарбонатів.

Хронічний метаболічний ацидоз підвищує ризик утворення ниркових каменів та потенційно може призвести до виникнення остеопенії.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Вплив топірамату на ускладнення, пов'язані з кістковою тканиною, систематично не досліджувався ні у дітей, ні у дорослих пацієнтів.

Залежно від основного захворювання, при лікуванні топірамом рекомендується здійснювати відповідні дослідження, включаючи рівень бікарбонатів у сироватці крові. У разі наявності симптомів або ознак (наприклад дихання Куссмауля, задишка, анорексія, нудота, блювання, надмірна втомлюваність, тахікардія або аритмія), що вказують на метаболічний ацидоз, рекомендується дослідження рівня бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні та прогресуванні метаболічного ацидозу рекомендується зменшити дозу або припинити застосування топірамату (шляхом зниження дози).

Пацієнтам з факторами ризику появи метаболічного ацидозу топірамаат слід призначати з обережністю.

*Порушення когнітивних функцій.* Когнітивні порушення при епілепсії зумовлені багатьма факторами і можуть бути пов'язані з основною причиною захворювання, безпосередньо епілепсією або протиепілептичним лікуванням. У літературних джерелах є повідомлення про випадки погіршення когнітивних функцій у дорослих, які отримували лікування топірамом, що вимагали зниження дози або відміну лікування препаратом. Однак існуючі дані досліджень впливу топірамату на когнітивні функції у дітей є недостатніми, зв'язок потребує подальшого вивчення.

*Особливості дієти.* Під час лікування топірамом деякі пацієнти можуть втрачати масу тіла, тому рекомендується контроль маси тіла. При зменшенні маси тіла під час прийому топірамату слід розглянути доцільність підтримуючої дієти або посиленого харчування.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.* Дані реєстру вагітностей Великої Британії та Північноамериканського реєстру вагітностей та протиепілептичних лікарських засобів (NAAED) вказують на підвищений ризик вроджених вад розвитку (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія та аномалії різних систем організму) у немовлят при монотерапії топірамом під час I триместру вагітності. Дані реєстру вагітностей NAAED вказують на майже у 3 рази вищу частоту випадків виникнення вад розвитку та збільшення частоти випадків народження дітей з малою масою (<2500 грамів) при монотерапії топірамом порівняно з контрольною групою, яка не приймала протиепілептичні препарати.

Крім того, дані цих реєстрів та інших досліджень вказують на підвищення ризику тератогенних



ефектів при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами порівняно із застосуванням топірамату як монотерапії.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати адекватні методи контрацепції та розглянути альтернативні методи лікування.

Екскреція топірамату у грудне молоко людини не вивчалася. Обмежені спостереження припускають, що топірамат проникає у грудне молоко у значних кількостях. Оскільки більшість лікарських засобів проникає у грудне молоко, необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

*Призначення при епілепсії.* У період вагітності топірамат слід призначати лише після докладного інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності та можливий вплив лікарського засобу на плід.

*Призначення для профілактики мігрені.* Топірамат протипоказаний для профілактики мігрені у жінок у період вагітності та у жінок репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективні методи контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Протипоказання»).

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Топірамат має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Топірамат діє на центральну нервову систему та може спричинити сонливість, запаморочення та інші симптоми. Він також може спричинити зорові порушення та/або розмитість зору. Зазначені побічні реакції можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем або працюють з технікою, особливо у тому випадку, коли пацієнт ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

*Спосіб застосування та дози.* Лікування рекомендується розпочинати з низької дози з подальшим поступовим добором ефективної дози. Дозу та рівень її підвищення слід підбирати залежно від клінічної відповіді.

Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

Контроль концентрацій топірамату у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування топіраматом. У рідкісних випадках призначення топірамату в якості додаткової терапії при лікуванні фенітоїном може потребувати коригування дози фенітоїну для досягнення оптимального клінічного ефекту. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну в якості додаткової терапії при лікуванні топіраматом може потребувати коригування дози топірамату.

Відміну протиепілептичних препаратів, включно з топіраматом, слід здійснювати поступово з метою мінімізації можливості виникнення нападів або збільшення їх частоти незалежно від того, чи мали пацієнти випадки нападів епілепсії в анамнезі. Добові дози слід зменшити на 50-100 мг зі щотижневим інтервалом у дорослих, хворих на епілепсію, та на 25-50 мг у дорослих, які приймали топірамат у дозуванні до 100 мг на добу з метою профілактики мігрені. У дітей відміну топірамату проводити поступово, за 2-8 тижнів.

*Монотерапія епілепсії.* При відміні супутніх протиепілептичних препаратів з метою монотерапії топіраматом необхідно враховувати можливий вплив цього кроку на частоту нападів. Якщо міркування безпеки не вимагають термінової відміни супутнього протиепілептичного препарату, рекомендується поступове зниження його дози на 1/3 кожні 2 тижні.

При відміні препаратів, що є індукторами печінкових ферментів, концентрації топірамату в крові будуть зростати. У таких ситуаціях при наявності клінічних показань дозу препарату можна знизити.

*Дорослі.* Дозу слід титрувати в залежності від клінічної відповіді. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 25 або 50 мг на добу (добову дозу застосовують у 2 прийоми).



Якщо пацієнт не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або застосувати менш значне збільшення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії у дорослих – від 100 до 200 мг на добу, розподілених на 2 прийоми. Максимальна рекомендована доза – 500 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію топіраматом у дозі 1000 мг на добу. Зазначені рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку у разі відсутності у них захворювань нирок.

*Діти (віком від 6 років).* Дозу для дітей слід титрувати в залежності від клінічної відповіді. Лікування дітей віком від 6 років слід розпочинати з прийому 0,5-1 мг/кг на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 0,5-1 мг/кг на добу (добову дозу застосовують у 2 прийоми). Якщо дитина не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози або застосувати менш значне збільшення дози.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії у дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (це близько 2 мг/кг маси тіла на добу для дітей віком від 6 до 16 років).

Додаткова терапія епілепсії (парціальні напади з наявністю або відсутністю вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто).

*Дорослі.* Лікування розпочинати з прийому 25-50 мг на ніч протягом 1 тижня. Були повідомлення про застосування нижчих початкових доз, однак вони не вивчалися систематично. У подальшому дозу збільшують з тижневим або двотижневим інтервалом на 25-50 мг на добу (добову дозу застосовують у 2 прийоми). У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу.

При застосуванні топірамату як додаткової терапії мінімальна ефективна доза становить 200 мг. Звичайна добова доза становить 200-400 мг на добу у 2 прийоми.

Зазначені рекомендації щодо дозування стосуються всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку у разі відсутності у них захворювань нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти (віком від 2 років).* Рекомендована загальна добова доза топірамату як додаткової терапії становить близько 5-9 мг/кг маси тіла на добу у 2 прийоми. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг (або менше, з розрахунку 1-3 мг/кг маси тіла на добу) на ніч протягом 1 тижня з подальшим збільшенням з тижневим або двотижневим інтервалом на 1-3 мг/кг маси тіла на добу (добову дозу застосовують у 2 прийоми) до досягнення терапевтичного ефекту. Також вивчали дози до 30 мг/кг маси тіла на добу, які загалом добре переносилися.

#### Мігрень.

*Дорослі.* Рекомендована загальна добова доза топірамату для профілактики нападів мігрені становить 100 мг, розділених на 2 прийоми. Лікування слід розпочинати з прийому 25 мг ввечері протягом 1 тижня з подальшим збільшенням на 25 мг на добу з інтервалом 1 тиждень після кожного підвищення дози. Якщо пацієнт не переносить такий режим титрування дози, можна збільшити інтервали між підвищеннями дози.

У деяких пацієнтів клінічна відповідь досягається при застосуванні 50 мг топірамату на добу. Дозування до 200 мг топірамату на добу може бути ефективним для деяких пацієнтів, однак рекомендовано призначати його з обережністю з метою попередження підвищення частоти виникнення побічних реакцій.

#### *Особливі групи пацієнтів.*

*Порушення функцій нирок.* З огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренси топірамату знижені у пацієнтів з порушеною функцією нирок ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв), таким пацієнтам топірамат слід призначати з обережністю. Пацієнтам з відомим порушенням функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стійкого стану після прийому кожної дози. Рекомендується половина звичайної початкової та підтримуючої дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Топірамат видаляється з плазми крові під час гемодіалізу, тому пацієнтам з останньою стадією



ниркової недостатності у дні проведення гемодіалізу рекомендовано призначати додаткову дозу топірамату, яка становить приблизно половину звичайної добової дози. Додаткову дозу слід розподілити на 2 прийоми та застосовувати на початку та після завершення процедури гемодіалізу. Додаткова доза може відрізнятись в залежності від характеристик діалізної системи, що використовується (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від помірного до важкого ступеня топірамат слід призначати з обережністю, зважаючи на знижений кліренс топірамату.

*Пацієнти літнього віку.* Для лікування пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібне, якщо вони не мають порушень функції нирок.

### *Діти.*

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

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

### **Передозування.**

*Симптоми.* Повідомлялося про випадки передозування топіраматом. Ознаки та симптоми передозування топіраматом включали судоми, сонливість, порушення мовлення, розмитість зору, диплопію, порушення мислення, порушення координації, летаргію, ступор, артеріальну гіпотензію, біль у животі, ажитацію, запаморочення та депресію. У більшості випадків не було тяжких клінічних наслідків, але були зареєстровані летальні випадки після передозування із застосуванням комбінації кількох лікарських засобів, у тому числі топірамату. Передозування топіраматом може спричинити тяжкий метаболічний ацидоз (див. «Особливості застосування»).

*Лікування.* При гострому передозуванні топірамату, якщо з моменту прийняття пройшло небагато часу, необхідно одразу промити шлунок або спровокувати блювання. Активоване вугілля адсорбує топірамат. При необхідності проводити симптоматичну терапію, пацієнтам рекомендується вживати багато рідини. Ефективним заходом виведення топірамату з організму є гемодіаліз.

***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями є: анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, гіпестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла.

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт;

*З боку крові та лімфатичної системи:* анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфаденопатія, еозинofilія, нейтропенія;

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

*З боку метаболізму:* анорексія, зниження апетиту, метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, підвищення апетиту, полідипсія, гіперхлоремічний ацидоз;

*З боку психіки:* депресія, брадифренія, безсоння, порушення експресивного мовлення, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, агресія, порушення настрою, схвильованість, перепади настрою, депресивний настрій, злість, незвична поведінка, суїцидальні думки, спроба самогубства, галюцинації, психотичні порушення, слухові галюцинації, зорові галюцинації, апатія, порушення спонтанного мовлення, порушення сну, афективна лабільність, зниження лібідо, неспокій, плач, дисфемія, ейфорічний настрій, параноя, персеверація, панічна атака, плаксивість, порушення здатності читати, первинне безсоння, сплюснення емоційного афекту, незвичне мислення, втрата лібідо, байдужість, інтрасомнічний розлад, відволікання, раннє пробудження, панічні реакції, піднесений настрій, манія, розлади панічного типу, відчуття відчаю, гіпоманія, аноргазмія, порушення сексуального збудження, зниження відчуття оргазму;

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



порушення пам'яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення розумової діяльності, розлади психомоторних функцій, конвульсії, порушення координації, тремор, летаргія, гіпестезія, ністагм, дизгевзія, порушення рівноваги, дизартрія, інтенційний тремор, седація, пригнічення свідомості, великий епілептичний напад, дефект поля зору, комплексні парціальні напади, порушення мовлення, психомоторна гіперактивність, синкопе, сенсорні порушення, слинотеча, гіперсомнія, афазія, повторюваність мовлення, гіпокінезія, дискінезія, постуральне запаморочення, погана якість сну, відчуття печіння, порушення чутливості, паросмія, мозочковий синдром, дизестезія, гіпогевзія, ступор, незграбність, аура, агезія, дизграфія, дисфазія, периферична нейропатія, пресинкопе, дистонія, відчуття «повзання мурашок», апраксія, порушення циркадного ритму сну, гіперестезія, гіпосмія, аносмія, есенціальний тремор, акінезія, відсутність реакції на подразники;

*З боку органів зору:* помутніння зору, диплопія, розлади зору, зниження гостроти зору, скотома, гостра міопія, незвичні відчуття в очах, сухість очей, фотофобія, блефароспазм, посилення сльозовиділення, фотопсія, мідріаз, пресбіопія, одностороння сліпота, короточасна сліпота, глаукома, порушення акомодатії, змінене візуальне сприйняття глибини, мерехтлива скотома, набряк повік, нічна сліпота, амбліопія, закритокутова глаукома, макулопатія, розлади руху очей;  
*Порушення слуху та вестибулярного апарату:* вертиго, тиніт, біль у вухах, глухота, одностороння глухота, нейросенсорна глухота, відчуття дискомфорту у вухах, порушення слуху;

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, синусова брадикардія, пальпітація;

*З боку судин:* артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, гіперемія, припливи, феномен Рейно;

*Респіраторні порушення:* диспное, епістаксис, закладеність носа, ринорея, кашель, диспное при фізичному навантаженні, параназальна синусова гіперсекреція, дисфонія;

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, діарея, блювання, закреп, біль у верхній частині живота, диспепсія, біль у животі, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, дискомфорт у животі, панкреатит, метеоризм, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у нижній частині живота, гіпестезія слизової оболонки порожнини рота, кровоточивість ясен, здуття живота, відчуття дискомфорту в епігастрії, біль при пальпації живота, гіперсекреція слини, біль у порожнині рота, запах з рота, глосодія;

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, печінкова недостатність;

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алопеція, висипання, свербіж, ангідроз, гіпестезія обличчя, кропив'янка, еритема, генералізований свербіж, макулярні висипання, знебарвлення шкіри, алергічний дерматит, набряк обличчя, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, незвичний запах шкіри, периорбітальний набряк, локалізована кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз;

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:* артралгія, м'язові спазми, міалгія, м'язові посмикування, м'язова слабкість, м'язово-скелетний біль у грудній клітці, набряк суглобів, м'язово-скелетна скутість, біль у боці, м'язова втомлюваність, відчуття дискомфорту у кінцівках;

*З боку сечовидільної системи:* нефролітіаз, полакіурія, дизурія, сечові камені, нетримання сечі, гематурія, інконтиненція, позиви до сечовипускання, ниркова коліка, нирковий біль, камені в сечовивідних шляхах, нирковоканальцевий ацидоз;

*З боку репродуктивної системи:* еректильна дисфункція, статева дисфункція;

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, пірексія, астенія, роздратованість, розлади ходи, незвичні відчуття, нездужання, гіпертермія, відчуття спраги, грипоподібний стан, млявість, похолодіння кінцівок, відчуття сп'яніння, відчуття тривожності, набряк обличчя, кальциноз, генералізований набряк;

*Лабораторні показники:* зменшення маси тіла, збільшення маси тіла, наявність кристалів у сечі, аномальний результат тесту «тандем-хода», знижена кількість лейкоцитів, збільшення рівня печінкових ферментів, зниження рівня бікарбонатів у крові;

*Соціальна поведінка:* нездатність до навчання.



*Особливості профілю безпеки у дітей.* Побічні реакції, що спостерігалися у дітей у  $\geq 2$  рази 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 сну, погана якість сну, посилення сльозовиділення, синусова брадикардія, незвичні відчуття, порушення ходи. Небажані реакції, які спостерігалися лише у дітей: еозинофілія, психомоторна гіперактивність, вертиго, блювання, гіпертермія, пірексія та нездатність до навчання.

Опис окремих побічних реакцій.

*Збільшення ризику кровотеч.* Випадки кровотеч при застосуванні топірамату варіюють від реакцій середньої тяжкості (носова кровотеча, екхімози і збільшення менструальної кровотечі) до небезпечних для життя кровотеч. Пацієнти, у яких розвиваються тяжкі кровотечі, часто мають супутні стани, що підвищують ризик кровотечі, або приймали лікарські засоби, що викликають тромбоцитопенію (інші протиепілептичні препарати) або впливають на функцію тромбоцитів або коагуляції (наприклад, аспірин, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, варфарин або інші антикоагулянти).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, або 100 мг № 10x3 у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

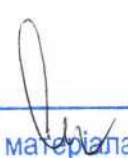
**Виробник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Заявник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Місцезнаходження виробника/заявника та його адреса провадження діяльності.**  
Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

