Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “05” шілде
№ N002714; N002716
бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік заттың медицинада қолданылуы жөніндегі нұсқаулық

Топамакс®

Саудалық атауы
Топамакс®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Топирамат

Дәрілік түрі
25 мг және 50 мг капсулалар

Құрамы
Бір капсуланың құрамында
белсенді зат - 25 мг немесе 50 мг топирамат,
қосымша заттар: қант түйіршіктері, повидон, целлюлоза ацетаты,
капсуланың құрамы: желатин, тазартылған су, сорбитан монолауреаты, натрий лаурилсульфаты, титанның қостотығы (Е 171), Opacode Black S-1-17822/23 сиясы.

Сипаттамасы
«25 mg» деген жазуы бар ақ түсті корпустан және «TOP» деген жазуы бар мөлдір түссіз қақпақтан құралған 1 өлшемді қатты желатинді капсулалар (25 мг доза үшін).
Капсула ішінде – ақ немесе ақ дерлік түсті түйіршіктер.
Қара сиямен «50 mg» деп жазылған ақ түсті корпустан және «TOP» деген жазуы бар мөлдір түссіз қақпақтан тұратын 0 өлшемді қатты желатинді капсулалар (50 мг доза үшін).
Капсула ішінде – ақ немесе ақ дерлік түсті түйіршіктер.

Фармакотерапиялық тобы

Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа да препараттар. Топирамат.
АТХ коды N03AX11

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Топирамат жылдам және тиімді сіңеді. Биожетімділігі – 81%. Ас ішу топираматтың биожетімділігіне клиникалық елеулі әсерін тигізбейді. Қан плазмасының ақуыздарымен 13-17% топирамат байланысады. 1200 мг дейінгі дозада бір рет қабылдағаннан кейін орташа таралу көлемі 0,55-0,8 л/кг құрайды. Таралу көлемі жыныс ерекшелігіне тәуелді: әйелдерде бұл еркектерде байқалатын мәннің шамамен 50% құрайды, оны әйел организміндегі майлы тін мөлшерінің жоғарырақ болуымен байланыстырады.

Ішке қабылдағаннан кейін қабылданған дозаның 20% жуығы метаболизденеді. Алайда дәрілік заттардың метаболизміне жауап беретін ферменттерді индукциялайтын эпилепсияға қарсы препараттармен қатарлас ем алатын науқастарда топирамат метаболизмі 50% дейін жоғарылады. Адам қанының плазмасынан, несебі мен нәжісінен іс жүзінде белсенді емес алты метаболит бөлінді және сәйкестендірілді. Өзгермеген топираматтың (81%) және оның метаболиттерінің негізгі шығарылу жолы бүйрек болып табылады. Ішу арқылы енгізгеннен кейінгі препараттың плазмалық клиренсі 20-30 мл/мин құрайды. Топирамат фармакокинетикасы дозаға байланысты сипатта, плазмалық клиренсі тұрақты болып қалады, ал концентрация/уақыт (AUC) қисығы астындағы ауданы 100-ден 400 мг-ге дейінгі дозалар диапазонында дозаға пропорционал артады. Бүйрек функциясы қалыпты науқастарда плазмада тұрақты концентрацияға жету үшін 4-тен 8 күнге дейін уақыт керек болуы мүмкін. 100 мг препаратты күніне екі рет ішу арқылы көп рет қабылдаудан кейінгі ең жоғары концентрация (C_{max}) шамасы орташа 6,76 мкг/мл құрады. 50 және 100 мг-лік дозаларды күніне екі реттен көп рет қабылдағаннан кейін топираматтың плазмадан жартылай шығарылу кезеңі орташа 21 сағатты құрады.

Бүйрек функциясының орташа және ауыр дәрежелі бұзылуы бар науқастарда топираматтың плазмалық және бүйректік клиренсі төмендейді (креатинин клиренсі (КК $\leq$ 70 мл/мин). Соның салдары ретінде, бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, қан плазмасындағы топираматтың тепе-тең концентрациясының жоғарылауы мүмкін. Бұдан басқа, бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттерге топираматтың қандағы тепе-тең концентрациясына жету үшін көбірек уақыт қажет болады.

Орташа немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге ұсынылған бастапқы және демеуші дозаның жартысын қолдануға кеңес беріледі.

Топирамат плазмадан гемодиализ жолымен тиімді шығарылады.

Ұзаққа созылатын гемодиализ қандағы топирамат концентрациясының құрысуға қарсы белсенділіктің сақталуы үшін талап етілетін деңгейден төмен түсіп кетуіне әкелуі мүмкін. Гемодиализ кезінде плазмадағы топирамат концентрациясының жылдам төмендеуін болдырмау үшін Топамакс® препаратының қосымша дозасын тағайындау талап етіледі. Дозаны ретке келтіргенде:
1) гемодиализ ұзақтығын
2) гемодиализдің пайдаланылған жүйесінің клиренс деңгейін
3) диализде жүрген пациенттегі топираматтың тиімді бүйректік клиренсін назарға алу керек.
Топираматтың плазмалық клиренсі орташа немесе ауыр дәрежелі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде орташа 26%-ға төмендейді. Сондықтан, бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге топираматты абайлап қолдану керек.
Бүйрек ауруларынан зардап шекпейтін егде жастағы тұлғаларда топираматтың плазмалық клиренсі өзгермейді.
12 жасқа дейінгі балалардағы топирамат фармакокинетикасы
Топираматтың фармакокинетикалық параметрлері балаларда, бұл препаратты қосымша ем ретінде алатын ересектердегі сияқты, дозаға байланысты сипатта болады, бұл орайда оның клиренсі дозаға тәуелді емес, ал плазмадағы стационарлық концентрациялар дозаның жоғарылауына пропорционал арта түседі. Балаларда топирамат клиренсі жоғары, ал оның жартылай шығарылу кезеңінің қысқалау екенін ескеру керек. Демек, бір және дәл сол дозада, 1 кг дене салмағына есептегенде, плазмадағы топирамат концентрациялары балаларда, ересектердегіден гөрі, төмен болуы мүмкін. Балаларда, ересектердегі сияқты, бауыр ферменттерін индукциялайтын эпилепсияға қарсы препараттар плазмадағы топирамат концентрациясының төмендеуін туындатады.
Фармакодинамикасы
Топамакс® сульфаматтар орнын басатын моносахаридтер класына жататын эпилепсияға қарсы препарат болып табылады. Топирамат натрий өзекшелерін бөгейді және нейрон жарғақшасының ұзақ деполяризациясы аясында қайталап әсер ету қуаттарының туындауын басады. Топирамат ГАМҚ рецепторларының кейбір қосалқы түрлеріне қатысты (соның ішінде ГАМҚА-рецепторларына) γ-амин май қышқылының белсенділігін арттырады, сондай-ақ ГАМҚА-рецепторларының төл белсенділігін түрлендіреді, каинат/АМПҚ (α-амино-3-гидрототығы-5-метилизоксазол-4-пропион қышқылы)-рецепторларының қосалқы түрінің глутаматқа сезімталдығын каинаттың белсенділендіруін кедергілейді, NMDA-рецепторларының қосалқы түріне қатысты N-метил-D-аспартат (NMDA) белсенділігіне әсер етпейді. Топираматтың бұл әсерлері плазмадағы препараттың 1 мкмоль-ден 200 мкмоль-ге дейінгі концентрациясында дозаға тәуелді, 1 мкмоль-ден 10 мкмоль-ге дейінгі шектерде ең төменгі белсенділікте болып табылады.

Оның үстіне, Топамакс® кейбір карбоангидраза изоферменттерінің белсенділігін бәсеңдетеді. Топамакс® осы фармакологиялық әсерінің айқындылығы жағынан белгілі көмір ангидразасының тежегіші - ацетазоламидтен едәуір бәсең, сондықтан топираматтың бұл белсенділігі оның эпилепсияға қарсы белсенділігінің негізгі бөлігі болып саналмайды.

Қолданылуы
Екіншілік жайылған ұстамаларымен немесе онсыз, сондай-ақ, біріншілік жайылған тонико-клоникалық ұстамаларымен парциальді ұстамалары бар ересектерде, жасөспірімдер мен 6 жастан асқан балаларда монотерапия.

Екіншілік жайылған немесе онсыз парциальді ұстамаларымен немесе бастапқы жайылған тонико-клоникалық ұстамалары бар 2 жастан асқан балаларда, жасөспірімдер мен ересектерде кешенді ем, сондай-ақ Леннокс-Гасто синдромымен байланысты ұстамаларды емдеу үшін.

Емдеудің ықтимал баламалы нұсқаларын мұқият бағалаудан кейін ересектердегі бас сақинасы ұстамаларының профилактикасы. Топирамат бас сақинасының жедел ұстамаларын емдеуге арналмаған.

Қолдану тәсілі және дозалары
Ас ішуге байланыссыз ішке қабылдайды.
Балалар мен ересек пациенттерде эпилепсиялық ұстамалардың оңтайлы бақылануына жету үшін емді препараттың төмен дозасын қабылдаудан бастап, әріқарай тиімді дозаға дейін біртіндеп титрлейді.
Капсулалар таблеткаларды жұтқан кезде қиналыс сезінетін пациенттерге (мысалы, балалар мен егде пациенттерге) арналған.
Топамакс® капсулаларын абайлап ашып, капсула ішіндегісін қандай да бір жұмсақ тамақтың аздаған (1 шай қасық шамасында) мөлшерімен араластырады. Бұл қоспаны шайнамай, дереу жұтқан жөн. Тамақпен араластырылған дәріні келесі қабылдауға дейін сақтауға болмайды.
Топамакс® капсулаларын тұтас жұтуға болады.
Ересек пациенттерде құрысуға қарсы басқа препараттармен біріктіріп қолданылуы
Ең төменгі тиімді доза күніне 200 мг құрайды. Әдетте қосынды тәуліктік доза 200 мг-ден 400 мг-ге дейін құрап, екі рет қабылданады. Кейбір науқастарға тәуліктік дозаны ең жоғары 1600 мг-ге дейін көбейту керек болады. Емді ең төменгі дозадан бастап, әріқарай біртіндеп тиімді дозаны таңдап алу ұсынылады. Дозаны таңдауды 1 апта бойы түнге қарай қабылданатын 25-50 мг-ден бастайды. Одан әрі апталық және екі апталық аралықтармен дозаны 25-50 мг дейін көбейтуге және оны екі рет қабылдауға болады. Дозаны таңдағанда клиникалық тиімділігін жетекшілікке алу қажет. Кейбір науқастарда препаратты тәулігіне 1 рет қабылдағанда тиімділікке жетуге болады. Топамакс® препаратымен емдеуде оңтайлы тиімділікке жету үшін оның плазмадағы

концентрациясын бақылау міндетті емес. Дозалау бойынша берілген ұсыныстарды бүйрек аурулары болмаса, егде пациенттерді қоса, барлық ересек пациенттерге қолдануға болады («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз).

2 жастан асқан балаларда құрысуға қарсы біріктірілген ем

Қосымша ем дәрісі ретіндегі Топамакстың ұсынылатын күндізгі қосынды дозасы тәулігіне 5-тен 9 мг/кг-ге дейін құрап, екі рет қабылданады. Дозаны таңдауды 1 апта бойы түнге қарай 25 мг-ден (немесе азырақ, күніне 1-ден 3 мг/кг-ге дейінгі бастапқы дозаға негіздеп) бастау қажет.

Әрі қарай апталық және екі апталық аралықтармен дозаны 1-ден 3-мг/кг-ге дейін көбейтіп, екі рет қабылдауға болады. Дозаны таңдағанда клиникалық тиімділігін жетекшілікке алу қажет.

30 мг/кг дейінгі күндізгі доза, әдетте, жақсы көтерімді болады.

Монотерапия: жалпы ережелер

Топамакс® препаратымен монотерапия жасау мақсатында құрысуларға қарсы қатарлас препараттарды тоқтатқанда, бұл қадамның ұстамалар жиілігіне әсер етуі мүмкін екенін ескеру қажет. Қауіпсіздік тұрғысынан құрысуларға қарсы қатарлас препараттарды күрт тоқтату қажет болмайтын жағдайларда олардың дозасын, әр 2 апта сайын эпилепсияға қарсы қатарлас препараттардың дозасын үштен бірге азайта отырып, біртіндеп төмендету ұсынылады.

Бауыр ферменттерінің индукторлары болып табылатын препараттарды тоқтатқанда қандағы топирамат концентрациялары арта түседі. Мұндай жағдайларда, клиникалық көрсетілімдер болса, Топамакс® препаратының дозасын төмендетуге болады.

Монотерапия: ересектер

Ем басында пациент Топамакс® препаратын 25 мг-ден ұйықтар алдында 1 апта бойы қабылдауы тиіс. Сосын дозаны 1-2 апта аралықпен тәулігіне 25 немесе 50 мг-ге арттырады (тәуліктік дозаны екі қабылдауға бөледі). Егер пациент дозаны көбейтудің осы режимін көтере алмаса, онда дозаны арттырулар арасындағы аралықтарды ұзартуға, немесе дозаны баяу жоғарылатуға болады. Дозаны таңдағанда клиникалық тиімділігін жетекшілікке алу қажет.

Топамакс® препаратының монотерапиясында бастапқы доза ересектерде тәулігіне 100-200 мг құрайды (тәуліктік дозаны екі қабылдауға бөледі), ал ең жоғары тәуліктік доза 500 мг-ден аспауы тиіс. Эпилепсияның рефрактерлі түрлері бар кейбір пациенттер тәулігіне 1000 мг дейінгі дозалардағы Топамакс® препаратының монотерапиясын көтере алады. Дозалау бойынша ұсынымдар, бүйрек ауруынан зардап шекпейтін егде пациенттерді қоса, барлық ересектерге қатысты.

Монотерапия: балалар (6 жастан асқан)

6 жастан асқан балаларға емнің алғашқы аптасында Топамакс® препаратын 0,5-1 мг/кг дозада ұйықтар алдында беру керек. Сосын дозаны 1-2 апта аралықпен тәулігіне 0,5-1 мг/кг жоғарылатады (тәуліктік дозаны екі қабылдауға бөледі). Егер бала дозаны көбейтудің мұндай режимін көтере

алмаса, онда дозаны баяулау жоғарылатуға немесе дозаны арттырулар арасындағы аралықтарды ұзартуға болады. Дозаның мөлшері мен оны жоғарылату жылдамдықтары клиникалық нәтижемен белгіленуге тиіс.
Топамакс® препаратымен монотерапияда ұсынылатын дозаның диапазоны 6 жастан үлкен балаларда клиникалық жауапқа байланысты тәулігіне 100 мг құрайды (бұл 6-16 жастағы балалар үшін тәулігіне шамамен 2.0 мг/кг құрайды).
Бас сақинасы
Топамакс® препаратының бас сақинасы ұстамаларының профилактикасы үшін ұсынылатын, 2 рет қабылдауға арналған, жалпы тәуліктік дозасы 100 мг құрайды. Ем басында пациент Топамакс® препаратын 25 мг-ден ұйықтар алдында 1 апта бойы қабылдауы тиіс. Сосын дозаны 1 апта аралықпен тәулігіне 25 мг көбейтеді. Егер пациент дозаны көбейтудің бұл режимін көтере алмаса, онда дозаны арттырулар аралығын ұзартуға болады. Дозаны таңдағанда клиникалық тиімділігін жетекшілікке алу қажет.
Кейбір пациенттер Топамакс® препаратының 50 мг тәуліктік дозасында оң нәтижеге жетеді. Клиникалық зерттеулерде пациенттер Топамакс® препаратының әртүрлі тәуліктік дозаларын алған, бірақ тәулігіне 200 мг-ден көп емес.
Пациенттердің ерекше топтары
Бүйрек жеткіліксіздігі
Орташа немесе ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны азайту керек болады. Ұсынылған бастапқы және демеуші дозаның шамамен жартысын қолдану ұсынылады.
Гемодиализ
Топирамат плазмадан гемодиализ кезінде шығарылатындықтан, гемодиализ жүргізген күндері, шамамен тәуліктік дозаның жартысына тең Топамакс® препаратының қосымша дозасын енгізу керек. Қосымша доза гемодиализ емшарасының басында және ол аяқталғаннан кейін қабылданатын екі дозаға бөлінуге тиіс. Қосымша доза гемодиализ жүргізгенде пайдаланылатын жабдықтардың сипаттамасына қарай ауытқуы мүмкін.
Бауыр жеткіліксіздігі
Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге топираматты абайлап қолдану керек.

Жағымсыз әсерлері
Жағымсыз әсерлер жиілігі бойынша бөлініп келтірілген: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100, <1/10), жиі емес (≥1/1000 және <1/100), сирек (≥1/10000 және <1/1000) және белгісіз жиілікпен.
Өте жиі
- назофарингит
- депрессия
- парестезиялар, ұйқышылдық, бас айналуы

- жүрек айнуы, диарея
- шаршау
- дене салмағының азаюы

Жиі

- анемия
- аса жоғары сезімталдық
- анорексия, тәбеттің төмендеуі
- брадифрения, ұйқысыздық, экспрессивтік сөйлеудің бұзылуы, мазасыздық, сананың шатасуы, бағдардың бұзылуы, озбырлық, көңіл-күйдің өзгеруі, ажитация, көңіл-күйдің ауытқуы, депрессиялық көңіл-күй, ашу, мінез-құлықтың бұзылуы
- зейінділіктің нашарлауы, жадының бұзылуы, амнезия, когнитивтік бұзылыс, ақыл-ой қызметінің бұзылуы, психомоторлық дағдылардың бұзылысы, құрысулар, координацияның бұзылуы, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дәм сезудің бұзылуы, тепе-теңдіктің бұзылуы, дизартрия, интенциялық тремор, седация
- анық көрмеу, диплопия, көрудің бұзылуы
- вертиго, құлақтағы шуыл, құлақтағы ауыру
- ентігу, мұрыннан қан кету, мұрынның бітелуі, ринорея, жөтел
- құсу, іш қату, іштің үстіңгі бөлігінің ауыруы, диспепсиялық құбылыстар, іштің ауыруы, ауыздың құрғауы, асқазандағы жайсыздық, ауыз қуысы сезімталдығының бұзылуы, гастрит, іштегі жайсыздық
- алопеция, бөртпе, қышыну
- артралгия, бұлшықеттің түйілуі, миалгия, бұлшықеттің құрысуы, бұлшықет әлсіздігі, көкірек қуысындағы бұлшықет ауыруы,
- нефролитиаз, поллакиурия, дизурия
- пирексия, астения, ашушаңдық, жүрістің бұзылуы, өзін-өзі нашар сезіну, жалпы дімкәстік
- дене салмағының ұлғаюы

Жиі емес

- лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия
- метаболизмдік ацидоз, гипокалиемия, тәбеттің артуы, полидипсия
- суицидальді ойлар, өзіне қол жұмсау әрекеттері, елестеу, психоздық бұзылыс, есту елестеулері, көру елестеулері, апатия, кенеттен сөйлеудің жоқтығы, ұйқының бұзылуы, аффективті құбылмалылық, жыныстық құштарлықтың төмендеуі, қимыл мазасыздығы, жылауықтық, артикуляцияның бұзылуы, эйфория, паранойя, персеверация, үрей ұстамасы, жасаурау, оқу бұзылыстары, ұйқыға кетудің бұзылыстары, аффективті тегістік, ойлау қабілетінің бұзылуы, либидоның жоғалуы, сылбырлық, орташа инсомния, зейін алаңдағыштығы, ерте ояну, паникалық реакция, жоғарғы көңіл-күй
- сана белсенділігінің төменгі деңгейі, үлкен құрысулық ұстама, көру шегінің ақаулығы, күрделі парциальді ұстамалар, сөйлеудің бұзылуы, психомоторлық аса белсенділік, естен тану, сезудің бұзылуы, сілекей аққыштық, гиперсомния, афазия, палилалия, гипокинезия, дискинезия,

постуральді бас айналуы, ұйқы нашарлауы, шымылдату сезімі, сезімталдықтың жойылуы, паросмия, мишық синдромы, дизестезия, гипогевзия, ступор, епсіздік, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, шеткері невропатия, естен тану алдындағы жағдай, дистония, түршігу
- көру өткірлігінің төмендеуі, скотома, миопия, көздегі сезінудің бұзылуы, көздің құрғақтығы, жарықтан қорқу, блефароспазм, көп жас аққыштық, фотопсия, мидриаз, пресбиопия
- кереңдік, бір жақты кереңдік, нейросенсорлық кереңдік, құлақ жайсыздығы, естудің бұзылуы
- брадикардия, синустық брадикардия, жүрек қағысының жиілеуі
- гипотензия, ортостатикалық гипотензия, гиперемия, қан құйылу
- дене жүктемесіндегі ентігу, мұрын маңы қойнауларының гиперсекрециясы, дисфония
- панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальді рефлюкстік ауру, іштің астыңғы бөлігінің ауыруы, ауыз қуысының гипестезиясы, қызыл иектің қанағыштығы, іш кебуі, эпигастральді аумақтағы жайсыздық, абдоминальді ауырсыну, сілекей бездерінің гиперсекрециясы, ауыз қуысының ауыруы, ауыздағы жағымсыз иіс, глоссодиния
- тер бөлінуінің болмауы, бет гипестезиясы, есекжем, терінің қызаруы, жайылған қышыну, макулярлық бөртпе, тері түсінің өзгеруі, аллергиялық дерматит, беттің ісінуі
- буынның домбығуы, бұлшықеттің құрысуы, бүйірдің ауыруы, бұлшықет шаршауы
- несеп-тас ауруы, несептің тоқтамауы, гематурия, ұстамсыздық, жиі несеп бөлгісі келу, бүйрек шаншуы, бүйректегі ауыру
- эректильді дисфункция, сексуалды дисфункция
- дене температурасының жоғарылауы, шөл, тұмауға ұқсас жағдай, сылбырлық, қол-аяқтың сууы, масаю сезімі, үрей сезіну
- несептен кристалды анықтау, аномальді тест «тандем-жүріс», қандағы лейкоцититер санының төмендеуі, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы
- үйренгіштіктің бұзылуы

Сирек

- нейтропения
- гиперхлоремиялық ацидоз
- мания, паника типті бұзылыстар, үмітсіздік сезімі, гипомания
- апраксия, циркадтік ырғақтың бұзылуы, гиперестезия, гипосмия, аносмия, идиопатиялық діріл, акинезия, ынталануға сезімталдықтың болмауы
- бір жақты соқырлық, өтпелі соқырлық, глаукома, аккомодацияның бұзылуы, көру түйсігі тереңдігінің өзгеруі, жыпылықтағыш скотома, қабақтың ісінуі, түнгі соқырлық, амблиопия
- Рейно феномені
- гепатит, бауыр жеткіліксіздігі

- Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, тері иісінің бұзылуы, көз маңының ісінуі, жергілікті есекжем
- аяқ-қолдағы жайсыздық
- несепағарда тас болуы, бүйрек өзекшесінің ацидозы
- беттің ісінуі, кальциноз
- қандағы бикарбонаттар деңгейінің төмендеуі

Жиілігі белгісіз
- аллергиялық ісіну,
- жабық бұрышты глаукома, макулопатия, көз алмалары қозғалысының бұзылуы, конъюнктивальді ісіну
- уытты эпидермальді некролиз

Балалар

Қосарлы жасырын бақыланатын зерттеулерде ересектермен салыстырғанда балаларда жиі (2 және одан көп) белгіленген жағымсыз реакциялар:
- тәбеттің төмендеуі
- тәбеттің артуы
- гиперхлоремиялық ацидоз
- гипокалиемия
- мінез-құлықтың бұзылуы
- озбырлық
- апатия
- ұйқыға кетудің бұзылуы
- суицидальді ойлар
- зейіннің бұзылуы
- летаргия
- ұйқының циркадтық ырғағының бұзылуы
- ұйқының нашарлауы
- көп жас аққыштық
- синустық брадикардия
- өзін-өзі нашар сезіну
- жүрістің бұзылуы

Қосарлы жасырын бақыланатын зерттеулерде ересектерде байқалмаған және балаларда белгіленген жағымсыз реакциялар:
- эозинофилия
- психомоторлық аса жоғары белсенділік
- вертиго
- құсу
- гипертермия
- пирексия
- үйренгіштіктің бұзылуы

Қолдануға болмайтын жағдайлар
- препараттың кез келген компоненттеріне жоғары сезімталдық

сақтықпен:

- жүктілік және лактация кезеңі
- 2 жасқа дейінгі балалар
- бүйрек/бауыр жеткіліксіздігі, нефроуролитиаз (соның ішінде бұрынғы және отбасылық сыртартқыдағы), гиперкальциурия.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Топамакс® препаратын қабылдаудың эпилепсияға қарсы басқа препараттарға (ЭҚП) әсері

Топамакс® препаратын басқа ЭҚП-мен (фенитоин, карбамазепин, вальпрой қышқылы, фенобарбитал, примидон) бір мезгілде қабылдау, тек Топамакс® препаратын фенитоинге қосу, қан плазмасында фенитоин концентрациясының жоғарылауын тудыратын жекелеген науқастарды қоспағанда, олардың қан плазмасындағы тұрақты концентрацияларының мәніне әсер етпейді. Бұл CYP2C19 ферментінің айрықша белгісі бар полиморфтық изотүрін бәсеңдетумен байланысты болуы мүмкін. Сондықтан фенитоин қабылдайтын және уыттанудың клиникалық нышандары немесе белгілері дамитын әр науқастың қан плазмасындағы фениотин концентрациясын қадағалау керек.

Эпилепсиясы бар науқастардағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерін зерттеулерде топираматты ламотриджинге қосу топираматтың тәулігіне 100-400 мг дозасында плазмадағы ламотриджиннің тепе теңдік концентрациясына әсер етпегенін көрсетті. Бұдан басқа, үдеріс кезінде немесе ламотриджинді тоқтатқаннан кейін (орташа доза 327 мг/тәулік) плазмадағы топираматтың тепе теңдік концентрациясы өзгермеген.

Топирамат CYP2C19 изоферментін тежейді және осы изоферментпен метаболизденетін басқа субстанциялармен (мысалы, диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуанил, омепразол) әрекеттесуі мүмкін.

Эпилепсияға қарсы басқа препараттардың (ЭҚП) Топамаксқа® әсері

Фенитоин мен карбамазепин қан плазмасындағы Топамакс® препаратының концентрациясын төмендетеді. Топамакс® препаратымен емдеу аясында фенитоинді немесе карбамазепинді қосу немесе тоқтату соңғысының дозасын өзгертуді талап етуі мүмкін. Дозаны қажетті клиникалық тиімділікке жетуді бағдарлай отырып таңдау керек. Вальпрой қышқылын қосу немесе оны тоқтату Топамакс® препаратының қан плазмасындағы концентрациясының елеулі клиникалық өзгерістерін туындатпайды, демек препарат дозасын өзгертуді талап етпейді.

Бұл өзара әрекеттесулер нәтижесі төмендегі кестеде:

Қосылатын ЭҚП	***ЭҚП концентрациясы***	***Топамакс• препаратының концентрациясы***
Фенитоин	↔**	↓
Карбамазепин	↔	↓

Вальпрой қышқылы	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	ЗЖ
Примидон	↔	ЗЖ

↔ = плазмадағы концентрациясына (≤15%) әсердің болмауы
** = бірлі-жарым науқастарда концентрацияның жоғарылауы
↓ = плазмада концентрацияның төмендеуі
ЗЖ = зерттелген жоқ
ЭҚП = эпилепсияға қарсы препарат

Басқа дәрілермен өзара әрекеттесуі

Дигоксин: бір реттік дозаны пайдаланған зерттеуде плазмадағы дигоксиннің концентрациясының қисық астындағы ауданы Топамакс® препаратын бір мезгілде қабылдағанда 12% азайған. Бұл бақылаудың клиникалық мәні түсініксіз. Дигоксин қабылдайтын науқастарға Топамакс® препаратын тағайындаған немесе тоқтатқан кезде дигоксиннің қан сарысуындағы концентрациясына дағдылы мониторинг жасағанда ерекше назар аудару қажет.

ОЖЖ-ін бәсеңдететін дәрілер: Топамаксты® алкогольмен немесе ОЖЖ қызметінің бәсеңдеуін туғызатын басқа препараттармен бірге қабылдамау ұсынылады.

Шілтерлі шайқурай (St John's Wort, Hypericum perforatum)

Топирамат пен шілтерлі Шайқурайды біріктіріп қолданғанда тиімділіктің жоғарылауына әкелетін плазмалық концентрациялардың төмендеу қаупі туындауы мүмкін. Аталған потенциальді өзара әрекеттесуді зерттеу бойынша клиникалық зерттеулер жүргізілмеді.

Ішу арқылы қабылданатын контрацептивтер: құрамында норэтиндрон (1 мг) және этинилэстрадиол (35 мкг) бар біріктірілген препарат пайдаланылған ішу арқылы контрацептивтермен өзара дәрілік әрекеттесуді зерттегенде, Топамакс® күніне 50-800 мг дозаларда норэтиндрон тиімділігіне, ал күніне 50-200 мг дозаларда этинилэстрадиол тиімділігіне елеулі әсерін тигізген жоқ. Этинилэстрадиол тиімділігінің айтарлықтай дозаға тәуелді төмендеуі Топамакс® препаратының күніне 200-800 мг дозаларында байқалған. Сипатталған өзгерістердің клиникалық мәні түсініксіз. Контрацептивтер тиімділігінің төмендеу қатері және құйылған қан кетулердің күшеюі ішу арқылы контрацептивті Топамакс® препаратымен қосып қабылдайтын науқастарда ескерілуі тиіс. Құрамында эстрогені бар контрацептивтерді қабылдайтын науқастар етеккір мерзімдері мен сипатындағы кез-келген өзгерістер туралы хабарлауы қажет. Контрацептивтердің тиімділігі тіпті құйылған қан кетулер болмаса да төмендеуі мүмкін.

Литий: дені сау еріктілерде Топамакс® препаратын тәулігіне 200 мг дозада бір мезгілде қабылдағанда литийге тән AUC18%-ға төмендегені байқалды. Маниакальді-депрессивті психозы бар науқастарда Топамакс® препаратын тәулігіне 200 мг дозада қабылдағанда литий

фармакокинетикасына әсер еткен жоқ, алайда одан гөрі жоғары дозаларда (тәулігіне 600 мг дейін) литийлік AUC 26%-ға жоғарылаған. Топамакс® препараты мен литийді бір мезгілде қолданғанда қан плазмасында соңғысының концентрациясы қадағалануы керек.

Гидрохлоротиазид: дені сау еріктілерге гидрохлоротиазид (25 мг әрбір 24 сағатта) пен Топамакс® (96 мг әрбір 12 сағатта) препаратын бірге тағайындағанда топираматтың ең жоғары концентрациясының 27%-ға, ал топираматтың концентрация/уақыт қисығы астындағы ауданның 29%-ға ұлғаюы жүреді. Бұл зерттеулердің клиникалық мәні анықталмаған. Топамакс® қабылдайтын пациенттерге гидрохлоротиазидті тағайындау Топамакс® препаратының дозасын реттеуді талап етуі мүмкін. Топамакс® препаратымен қатарлас ем кезінде гидрохлоротиазидтің фармакокинетикалық параметрлері елеулі өзгеріске ұшыраған жоқ.

Метформин: Топамакс® препараты мен метформинді бір мезгілде қабылдағанда дені сау еріктілерде метформиннің ең жоғары концентрациясы және концентрация қисығы астындағы ауданы, тиісінше, 18% және 25%-ға ұлғаюы жүреді, ал топираматпен бір мезгілде тағайындағанда метформин клиренсі 20%-ға төмендейді. Топирамат метформиннің қан плазмасында ең жоғары концентрациясына жету уақытына ешқандай әсер еткен жоқ. Метформинмен қоса тағайындағанда топираматтың клиренсі төмендейді. Клиренстің анықталған өзгерістерінің дәрежесі зерттелмеген. Метформиннің топирамат фармакокинетикасына әсерінің клиникалық мәні түсініксіз. Метформин қабылдайтын пациенттерде Топамакс® препаратын қосу немесе тоқтату жағдайында диабетке шалдыққан пациенттердің жай-күйін мұқият зерттеуге ерекше назар аудару керек.

Пиоглитазон: дені сау еріктілерде пиоглитазон мен Топамакс® препаратын бөлек және бірге тағайындағанда препараттың ең жоғары концентрациясының өзгеруінсіз, пиоглитазон концентрациясының қисық астындағы ауданының 15%-ға азаюы анықталды. Бұл өзгерістердің статистикалық маңызы болған жоқ. Сондай-ақ пиоглитазонның белсенді гидроксиметаболитіне тән ең жоғары концентрация мен оның концентрациясының қисық астындағы ауданының 13% және 16%-ға тиісінше азайғаны анықталды, ал белсенді кетометаболитке тән ең жоғары концентрацияның да, концентрациясының қисық астындағы ауданының да 60%-ға төмендегені анықталды. Бұл деректердің клиникалық мәні түсіндірілмеген. Топамакс® пен пиоглитазон препаратын пациенттерге бірге тағайындағанда диабетке шалдыққан пациенттердің жай-күйін мұқият зерттеуге ерекше назар аударған дұрыс.

Басқа препараттар: Топамакс® препаратын нефролитиазға апаруы жорамалданатын препараттармен бір мезгілде пайдалану бүйректе тастардың түзілу қатерін жоғарылатуы мүмкін. Топамакс®препаратымен емделу кезінде нефролитиазға алып келуі болжамды препараттарды пайдаланудан аулақ болу керек, өйткені олар нефролитиазға ықпал ететін физиологиялық өзгерістерді туғызуы ықтимал.

Рисперидон: Дені сау еріктілер мен маниакальді-депрессивті психозы бар науқастарға Топамакс®препаратын бір реттік және көп реттік енгізумен жүргізілген дәрілік өзара әрекеттесу зерттеулері бірдей нәтижелер көрсетті. Топиратамды тәулігіне 250 немесе 400 мг дозаларда бір мезгілде қабылдағанда тәулігіне 1-6 мг дозаларда қабылданған рисперидонға тән AUC, тиісінше, 16% және 33% төмендейді. Бұл орайда 9-гидроксирисперидонның фармакокинетикасы өзгерген жоқ, ал белсенді заттардың (рисперидон мен 9-гидроксирисперидон) қосынды фармакокинетикасы болымсыз өзгерген. Рисперидон/9-гидроксирисперидон және топираматтың жүйелі әсер ету деңгейі өзгерісінің клиникалық мәні болған жоқ, әрі бұл өзара әрекеттесудің клиникалық мән иеленуі де екіталай.

Глибенкламид: қант диабетінің 2 типімен науқастарда Топамакс® препаратымен (тәулігіне 150 мг) жекелей немесе бір мезгілде қолданылған глибенкламид фармакокинетикасын (тәулігіне 5 мг) тепе-тең күйде зерттеу үшін дәрілермен өзара әрекеттесуіне зерттеу жүргізілді. Топамакс® препаратын қолданғанда глибенкламидтік AUC 25%-ға төмендеді. Белсенді метаболиттер – 4-транс-гидрокси-глибенкламид пен 3-цис-гидрокси-глибенкламидтің жүйелі әсер ету деңгейі де төмендеді (тиісінше, 13% және 15%-ға). Тепе-тең жағдайда глибенкламид топирамат фармакокинетикасына әсер етпеді. Топамакс® препаратын глибенкламид (немесе топирамат алатын науқастарға глибенкламид тағайындалғанда) қабылдайтын науқастарға тағайындағанда қант диабетінің ағымын бағалау үшін науқастың жай-күйін мұқият бақылау керек.

Вальпрой қышқылы

Әр препаратты жекелей жақсы көтеретін науқастарда Топамакс® препараты мен вальпрой қышқылын біріктіріп қолдану энцефалопатиямен немесе онсыз гипераммониемиямен қатар жүреді. Көп жағдайларда белгілер мен симптомдары препараттардың біреуін тоқтатқаннан кейін жоғалады. Бұл қолайсыз құбылыс фармакокинетикалық өзара әрекеттесуден туындамаған. Топамакс® препаратын қолдану мен гипераммониемия арасындағы байланыс оқшауланған немесе басқа препараттармен біріктірілгенде анықталмаған.

Топамакс® препаратын және вальпрой қышқылын гипераммониемиямен немесе онсыз гипотермиямен (дене температурасының 35°С-ден аз алдын ала көзделмеген төмендеуі) қатар жүретін науқастарда біріктіріп қолдану.

Топамакс® препараты мен вальпроат емін бірге алатын пациенттердегі осы жағымсыз әсер Топамакс® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін немесе препараттың күнделікті дозасын арттырғаннан кейін болуы мүмкін.

Дәрілік өзара әрекеттесуіне қосымша зерттеулер:

Топамакс® препараты мен басқа дәрілік препараттар арасындағы дәрілік өзара әрекеттесудің мүмкіндігі зор нұсқаларын бағалау үшін бірқатар клиникалық зерттеулер жасалды.

Бұл өзара әрекеттесулердің нәтижелері төмендегі кестеде қосылып көрсетілген:

Қосылатын дәрілік зат	**Қосылатын дәрілік заттың[a] концентрациясы**	**Топирамат[a] концентрациясы**
Амитриптилин	↔ Нортриптилин метаболитінің AUC және C_{max} 20% ұлғаюы	зерттелмеген
Дигидроэрготамин (ішу арқылы және тері астына)	↔	↔
Галоперидол	қалпына келтірілген метаболитінің AUC 31% ұлғаюы	зерттелмеген
Пропранолол	4-ОН пропранололға тән C_{max} 17%-ға (әрбір 12 сағатта 50 мг топирамат қабылдауда) ұлғаюы	C_{max} 9% және 16%- ға ұлғаюы, AUC - 9 және 17% -ға ұлғаюы (40 мг және 80 мг пропранололды тиісінше әр 12 сағатта қабылдауда)
Суматриптан (ішу арқылы және тері астына)	↔	зерттелмеген

Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Дилтиаземдік AUC 25%-ға азаюы және дезацетилдилтиаземнің 18%-ға азаюы, және ↔ N-деметилдилтиазем үшін	AUC 20%-ға ұлғаюы
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	AUC 16%-ға ұлғаюы (50 мг топираматты әрбір 12 сағ. қабылдауда)[b]	↔

[a] монотерапиядағы C_{max} және AUC мәндерінен % көріністелген
↔ = C_{max} және AUC өзгерістерінің жоқ екенін білдіреді (бастапқы деректердің ≤ 15%)
b Бір флунаризинді көп рет қабылдағанда AUC 14%-ға жоғарылауы байқалды, бұл тепе-тең жағдайға жету үдерісіндегі препараттың жинақталуымен байланысты болуы ықтимал.

Айрықша нұсқаулар

Эпилепсиялық ұстамалар пайда болуының немесе ұстамалар жиілігінің жоғарылау мүмкіндігін жоққа тән азайту үшін, Топамаксты® қоса, эпилепсияға қарсы препараттарды біртіндеп тоқтату керек. Клиникалық сынақтарда эпилепсияны емдеуде ересектер үшін апталық аралықтармен дозаларды 50-100 мг, ал бас сақинасының профилактикасында тәулігіне 100 мг Топамакс® препаратын алатын ересектерде 25-50 мг азайтып отырған. Клиникалық сынақтардағы балаларда Топамакс® 2-8 апта ішінде біртіндеп тоқтатылады. Егер медициналық көрсетілімдер бойынша

Топамакс® препаратын тез тоқтату керек болса, онда пациенттің жай-күйіне тиісті бақылау жасау ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек арқылы шығару жылдамдығы бүйрек функциясына байланысты және жасқа тәуелді емес. Бүйрек функциясы қалыпты науқастардағы 4-8 күннен ерекшелігі, бүйрек функциясының бұзылуы айқын немесе орташа науқастарда плазмада тұрақты концентрацияларға жету үшін 10-нан 15 күнге дейін керек болуы мүмкін.

Басқа кез-келген аурудағы сияқты, дозаны таңдау сызбасында клиникалық тиімділікке бағдар жасалуы (яғни ұстамаларды бақылау дәрежесі, жағымсыз әсерлер болмауы) және бүйрек функциясы бұзылған науқастарда плазмада тұрақты концентрацияны орнықтыруға жету үшін әр дозаға біршама ұзақ уақыт керек болуы мүмкін екені ескерілуі тиіс.

Гидратация

Топамакс® препаратын қолданумен байланысты олигогидроз (тер бөлінісінің төмендеуі) және ангидроз тіркелген. Тер бөлінісінің төмендеуі және гипертермия (дене температурасының көтерілуі), әсіресе, қоршаған ортаның жоғары температурасының әсеріне ұшыраған кішкентай балаларда болуы мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Топамакс® препаратын пайдалану кезіндегі талапқа сай гидратация өте маңызды болып табылады. Гидратация несеп-тас ауруының қаупін төмендетуі мүмкін. Дене жаттығулары немесе жоғары температуралардың әсері сияқты шараларға дейінгі және шаралар кезіндегі дұрыс гидратация температураға тәуелді жағымсыз құбылыстардың қаупін төмендетуі мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Көңіл-күй бұзылыстары /депрессия

Топамакс® препаратымен емдегенде көңіл-күй бұзылыстары мен депрессияның туындау жиілігінің жоғарылағаны байқалады.

Суицидтік әрекеттер

Топамакс® препаратын қоса, эпилепсияға қарсы препараттарды қолданғанда осы препараттарды көрсетілімдердің кез-келгені бойынша қабылдайтын пациенттерде суицидтік ойлардың және суицидтік талпыныстардың пайда болу қаупі жоғарылайды. Эпилепсияға қарсы препараттардың рандомизирленген плацебо-бақыланатын зерттеулерінің мета-талдауы суицидтік ойлардың және суицидтік әрекеттердің пайда болу қаупінің (плацебо қабылдаудағы 0,24%-бен салыстырғанда, эпилепсияға қарсы препараттарды қолданғанда 0,43%) артатынын көрсетті. Бұл қатердің механизмі белгісіз.

Суицидпен байланысты құбылыстардың даму жиілігі (суицидтік идеализация, суицид талпыныстары, суицид) плацебо алған пациенттердің 0,2%-ымен (4045 адамнан 8 адам) салыстырғанда, топирамат алған пациенттерде (8652 адамнан 46 адамда) 0,5% құрады. Топирамат қабылдаған пациентте биполярлық бұзылыстарды жасырын салыстырмалы зерттеуде суицидтің бір жағдайы тіркелген.

Сондықтан суицидтік бағыттану нышандарын анықтау мақсатында пациенттің жай-күйін бақылап, тиісті ем тағайындау қажет. Пациенттерге (қажет болса, пациентті күтіп-бағушы тұлғаларға) суицидтік бағыттану немесе суицидтік мінез-құлық нышандары білінген жағдайда бірден медициналық жәрдемге жүгінуге кеңес беру қажет.

Нефролитиаз

Кейбір, әсіресе, нефролитиазға бейімділігі бар науқастарда бүйректе тас түзілу және сонымен байланысты бүйрек шаншуы, бүйрек аумағы ауыруы немесе қабырға тұсы ауыруы сияқты белгілердің туындау қаупі жоғарылауы мүмкін.

Нефролитиаздың қауіпті даму факторларына сыртартқыдағы нефролитиаз (соның ішінде отбасылық) гиперкальциурия болуы, нефролитиаз тудыруға ықпал ететін препараттармен қатарлас ем жатады. Жоғарыда аталған қауіп факторларының ешбірі топираматпен емдеу кезіндегі тас түзілуін нақты болжауға мүмкіндік бермейді.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге (креатинин клиренсі ≤ 70 мл/мин) топираматты сақтықпен тағайындау керек, ол топираматтың плазмалық және бүйректік клиренсінің төмендеуіне байланысты. Бүйрек функциясы төмендеуі бар пациенттерді дозалауға қатысты ұсыныстар «Қолдану тәсілі және дозалары» бөлімінде көрсетілген.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерде бұл препараттың клиренсі төмендеу мүмкіндігіне орай, Топамакс® препаратын сақтықпен қолдану керек.

Миопия және салдарлы жабық бұрышты глаукома

Топамакс® препаратын қолданғанда салдарлы жабық бұрышты глаукомамен қатарлас жедел миопияны қамтитын синдром сипатталған. Көру өткірлігінің жедел төмендеуі және/немесе көздің ауыруы сияқты белгілері бар. Офтальмологиялық тексерулер кезінде миопия, көздің алдыңғы камерасының жайпақтануы, көз алмасының гиперемиясы (қызару), көзішілік қысымның көтерілуін анықтауға болады. Мидриаз байқалуы да мүмкін. Бұл синдром салдарлы жабық бұрышты глаукоманың дамуымен көз бұршағы мен нұрлы қабығының жылжып кетуіне әкелетін сұйықтықтың бөліну синдромы қатар жүруі мүмкін. Белгілер, әдетте, Топамакс® препаратын қолдана бастағаннан кейін 1 ай ішінде пайда болады. Жасы 40-қа дейінгі науқастарда сирек кездесетін бастапқы ашық бұрышты глаукомадан айырмашылығы сол, салдарлы жабық бұрышты глаукома Топамакс® препаратын қолданғанда ересектерде де, балаларда да кездеседі. Жабық бұрышты глаукомамен байланысты миопиясы бар синдром туындаған кезде емдеу, емдеуші дәрігер қажет деп тапқан бойда Топамакс® препаратын тоқтатуды, көзішілік қысымды түсіруге бағытталған тиісті шараларды қамтиды. Әдетте, бұл шаралар көзішілік қысымның қалыптануына әкеледі. Кез келген этиологиядағы жоғары

көзішілік қысым, талапқа сай емделмесе, көрмей қалуға дейін апаратын елеулі асқынуларға алып келуі мүмкін.

Көру аумағының ақауы

Топирамат қабылдаған пациенттерде көзішілік жоғары қысымға тәуелсіз көру аумағының ақауы жағдайлары тіркелген. Топирамат қабылдауды тоқтатқаннан кейін бұл жағдайлардың көбі клиникалық сынақтарда қайтымды болды. Топираматпен емнің кез келген сатысында көру аумағының ақауы білінген жағдайда дәрілік затты тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Метаболикалық ацидоз

Топамакс® препаратын қолданғанда гиперхлоремиялық, аниондар тапшылығымен қатыссыз, метаболикалық ацидоз (мысалы, топирамат қабылдау, респираторлық алкалоз болмаса, қандағы гидрокарбонаттар концентрациясының орта есеппен 4 ммоль/л төмендеуіне алып келуі мүмкін) туындауы ықтимал. Қан сарысуындағы бикарбонаттар концентрациясының осылай төмендеуі топираматтың бүйрек карбоангидразасына тежегіш әсер етуінің салдары болып табылады. Көпшілік жағдайларда бикарбонаттар концентрациясының төмендеуі препарат қабылдаудың басында болады, дегенмен бұл әсер Топамакс® препаратымен емдеудің кез-келген кезеңінде білінуі мүмкін. Концентрациясының төмендеу деңгейі, әдетте, әлсіз немесе орташа (ересек пациенттерде күніне 100 мг дозадан жоғары пайдаланылғанда орташа мәні 4ммоль/л, педиатриялық тәжірибеде пайдаланғанда әр кг дене салмағына күніне 6 мг-ге жуық құрайды). Сирек жағдайларда пациенттерде бикарбонаттар концентрациясының төмендеуі 10 ммоль/л деңгейден төмен болды. Ацидоз дамуы жорамалданатын кейбір аурулар немесе емдеу тәсілдері (мысалы, бүйрек аурулары, ауыр респираторлық аурулар, эпилепсиялық статус, диарея, хирургиялық араласулар, кетогендік емдәм, кейбір дәрілік препараттарды қабылдау) топираматтың бикарбонатты төмендететін әсерін күшейтетін қосымша факторлар бола алады.

Балаларда созылмалы метаболикалық ацидоз бой өсуінің баяулауын тудыруы мүмкін. Топираматтың бой өсуіне әсері және сүйек жүйесіне байланысты болжамды асқынулар балаларда және ересектерде жүйелі зерттелмеген.

Жоғарыда көрсетілгендей, Топамакс® препаратымен емдеу кезінде, қан сарысуындағы бикарбонаттар концентрациясын анықтау қамтылатын қажетті зерттеулер жасау ұсынылады. Метаболикалық ацидоз туындағанда және ол персистирленгенде дозасын азайту немесе Топамакс® препаратын қабылдауды тоқтату (дозаны біртіндеп төмендетумен) ұсынылады.

Топираматты метаболизмдік ацидоз қаупінің факторы болып табылатын жағдайлары бар немесе осы емшараны қабылдайтын пациенттерде сақтықпен пайдалану керек.

Когнитивті функциялардың бұзылуы

Эпилепсияда когнитивті бұзылулар көп факторлы болып табылады және бастапқы этиологиясымен, эпилепсиямен немесе эпилепсияға қарсы еммен

байланысты болуы мүмкін. Әдебиеттерде топираматпен ем уақытында доза төмендету немесе емді тоқтату талап етілген ересектерде когнитивті функциялардың бұзылу жағдайлары сипатталған. Дегенмен топирамат қабылдаған балаларда когнитивті бұзылуларға қатысты зерттеулер жеткіліксіз болып табылады және қосымша зерттеуді талап етеді.

Тамақтануды күшейту

Кейбір пациенттерде топираматпен емделу уақытында салмақ жоғалту байқалуы мүмкін. Топираматпен ем қабылдап жүрген пациенттерде салмақты бақылап отыру ұсынылады. Егер пациент Топамакс® препаратымен емделу кезінде салмағын жоғалтса, онда күшейтілген тамақтанудың мақсатқа сай мәселесі қарастыру қажет.

Сахароза жақпаушылығы

Бұл дәрілік заттың құрамында сахароза бар. Сирек кездесетін тұқым қуалайтын, фруктоза жақпаушылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы немесе сахароза-изомальтаза жеткіліксіздігі сияқты проблемалары бар пациенттер бұл дәрілік затты қабылдамауы тиіс.

Жүктілік және лактация кезеңі

Эпилепсиямен және тұтастай жағымсыз әсерлермен байланысты қауіп

Ұрпақ өрбітуге потенциалды әйелдерге маманнан кеңес алу қажет. жүктілікті жоспарлағанда құрысуға қарсы препараттармен емдеу қажеттілігін қайта қарау керек. Эпилепсиядан емделіп жүрген әйелдерде эпилепсияға қарсы емді кенеттен тоқтатудан аулақ болу керек, өйткені бұл әйелге және болашақ балаға күрделі салдарлар болуы мүмкін эпилепсиялық ұстамаларға әкелуі мүмкін.

Мүмкіндігінше, монотерапияны таңдаған жөн, өйткені эпилепсияға қарсы бірнеше препаратпен емделу бірге қолданылатын эпилепсияға қарсы дәріге қарай монотерапиямен салыстырғанда дамудың туа біткен кемістіктерінің жоғарғы қаупімен байланысты.

Топираматты қолданумен байланысты қауіп

Топирамат тышқандарды, егеуқұйрықтарды және үйқояндарды зерттегенде тератогенді қасиеттер анықталды. Топирамат егеуқұйрықтарға зерттеулерде плацентарлық бөгет арқылы өтеді.

Жүктілік бойынша тізілімдегі клиникалық деректер топираматпен монотерапиялау әсеріне ұшыраған сәбилерде мыналар байқалғанын көрсетті:

- бірінші триместр ішіндегі әсерден кейін дамудың туа біткен кемістіктерінің жоғарғы қаупі (атап айтқанда, «қоян ерін»/«қасқыр ауыз», гипоспадия және организмнің түрлі жүйелерімен байланысты аномалиялар). Топираматпен монотерапия кезінде эпилепсияға қарсы препараттардың Солтүстікамерикалық тізілімінің жүктілік бойынша деректері эпилепсияға қарсы препараттар қабылдамаған салыстыру тобымен салыстырғанда дамудың негізгі туа біткен кемістіктерінің шамамен 3 есе жоғары жиілігін көрсетті. Одан өзге, басқа зерттеулердің деректері монотерапиямен салыстырғанда біріктірілген емде

эпилепсияға қарсы препараттар қолдануға байланысты тератогенді әсерлерінің жоғары қаупінің бар екенін көрсетті;
- бақылау тобымен салыстырғанда дене салмағы төмен (2500 г-ден төмен) балалардың туу жиілігінің жоғарылығы;
- белгілі бір гестациялық жас үшін салмағы аз балалардың туу жағдайларының көп таралуы (SGA; олардың гестациялық жасына түзетумен, 10-шы процентильден төмен туу кезіндегі дене салмағы ретінде анықталады, жынысы бойынша бөлу арқылы). SGA қатысты осы байқаулардың ұзақ мерзімді салдарлары анықталмаған.

Босану потенциалы бар әйелдерге тиімділігі жоғары контрацепциялық дәрілерді пайдалану («Дәрілермен өзара әрекеттесу» бөлімін қар.) және емнің баламалы тәсілдерін қарастыру ұсынылады.

Эпилепсия көрсетілімі

Ұрпақ өрбітуге потенциалды әйелдерде емнің баламалы тәсілдерін қарастыру ұсынылады. Топираматты ұрпақ өрбітуге потенциалды әйелдерде қолданғанда тиімділігі жоғары контрацепциялық дәрілерді пайдалану («Дәрілермен өзара әрекеттесу» бөлімін қар.) және әйелдерге жүктілікте бақыланбайтын эпилепсияның белгілі қауіптері және дәрілік препараттың шарана үшін потенциалды қаупі туралы толық хабарлау ұсынылады. Жүктілік жоспарлағанда бала көтергенге дейін әйелге емді қайта бағалау мақсатында дәрігердің кеңесін алу, сондай-ақ емнің басқа да мүмкіндіктерін қарастыру ұсынылады. Жүктіліктің бірінші триместрінде препаратты қабылдаған жағдайда мұқият босануға дейінгі қадағалауды жүзеге асыру қажет.

Бақыланатын зерттеулерде топираматтың әйелдің емшек сүтімен экскрециялану дәрежесін бағалау жүргізілмеген. Пациенттерге жүргізілген бақылаулардың шектеулі саны топираматты емшек сүтімен белсенді экскрецияланады деп болжауға мүмкіндік береді. Көптеген препараттар емшек сүтімен шығатындықтан, ана үшін препаратпен емдеудің маңызын ескере отырып, емшек сүтімен емізуден бас тарту немесе препарат қабылдауды тоқтату туралы шешімді қабылдау қажет.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препарат ұйқышылдық, бас айналуын, көрудің нашарлауын тудыруы мүмкін болғандықтан емделу кезеңінде жоғары зейін шоғырландыруды және психомоторлық реакциялар жылдамдығын талап ететін қауіптілігі зор қызмет түрлерімен (автокөлік жүргізуді қоса) айналысуды қоя тұру керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: құрысулар, ұйқышылдық, сөйлеу мен көрудің бұзылулары, диплопия, ойлаудың бұзылуы, қозғалыс үйлесімінің бұзылуы, летаргия, ступор, артериялық гипотензия, іштің ауыруы, бас айналу, қозу және депрессия. Көп жағдайларда клиникалық салдарлары ауыр болған жоқ,

бірақ Топамаксты® қоса бірнеше дәрілік заттар қоспасын пайдаланғанда артық дозаланудан кейінгі өлім жағдайлары болған.
Топамакс® препаратымен артық дозалану ауыр метаболикалық ацидоз туғызуы мүмкін («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз)
Емі: Топамакс® препаратымен жедел артық дозаланғанда, егер осының сәл алдында науқас ас ішкен болса, бірден асқазанды шаю немесе құстыру керек.
In vitro зерттеулерде белсенділендірілген көмірдің топираматты сіңіретіні көрсетілген. Қажет болса, белгісіне қарай ем жүргізген жөн.
Топираматты организмнен шығарудың тиімді тәсілі гемодиализ болып табылады. Пациенттерге тұтынатын сұйықтық көлемін талапқа сай көбейту ұсынылады.

Шығарылу түрі және қаптамасы
60 капсуладан полиэтиленнен жасалған құтыларда. 1 құтыдан медицинада қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықтармен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары
Құрғақ жерде, 25 ^{0}С-ден аспайтын температурада.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Сақтау мерзімі
2 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

Өндіруші
Янссен-Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико

Қаптаушы және шығарылуын бақылау
Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі
«Джонсон & Джонсон» ЖШҚ, Мәскеу, Ресей.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:
Қазақстан Республикасындағы «Джонсон & Джонсон» ЖШҚ филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны
Тел.: +7 (727) 356 88 11 e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com