

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті
Төрағасының
2018 жылғы «29» Мамыр
№ N015308; N015309 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты
медициналық қолдану
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 (E 171), Opacode Black S-1-17822/23 сиясы.

Сипаттамасы

«25 mg» деген жазуы бар ақ түсті корпустаң 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 корпустаң 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

Жүйке жүйесі ауруларын емдеуге арналған препараттар.

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 еректерде 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, несепі 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 концентрациясы 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

Топирамакс® 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 ГАМК рецепторларының кейбір қосалқы түрлеріне қатысты (соның ішінде ГАМК_A-рецепторларына) γ -амин май қышқылының белсенділігін арттырады, сондай-ақ ГАМК_A-рецепторларының төл белсенділігін түрлендіреді, каинат/АМПК (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-аспаратат (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, Топирамакс® кейбір карбоангидраза изоферменттерінің белсенділігін бәсеңдетеді. Топирамакс® осы фармакологиялық әсерінің айқындылығы жағынан белгілі көмір ангидразасының тежегіші - ацетазоламидтен едәуір бәсең, сондықтан топираматтың бұл белсенділігі оның эпилепсияға қарсы белсенділігінің негізгі компоненті 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 қабылдауға арналған.

Емді тиімді дозаға дейін кейіннен титрлей отырып, төмен дозадан бастау ұсынылады.

Доза және титрлеу жылдамдығы клиникалық жауаппен анықталуы тиіс.

Топамакс® препаратымен емді оңтайландыру мақсатында топираматтың плазмалық концентрациясын бақылау қажеттігі жоқ. Сирек жағдайларда, топираматты фенитоинмен емге қосқанда оңтайлы клиникалық нәтижеге қол жеткізу үшін фенитоин дозасын түзету талап етілуі мүмкін.

Топамакс® препаратымен кешенді емде фенитоин және карбамазепинді қосу немесе тоқтату Топамакс® препаратымен доза түзетуді талап етуі мүмкін.

Анамнезінде ұстамалары немесе эпилепсиясы бар немесе онсыз пациенттерде құрысулар туындау ықтималдығын немесе ұстамалар жиілігі артуын ең аз ету үшін топираматты қоса, эпилепсияға қарсы препараттарды (ЭҚП) біртіндеп тоқтату керек. Клиникалық сынақтарда тәуліктік дозасы эпилепсиясы бар ересектерде 50-100 мг-ға және бас сақинасының профилактикасы үшін топираматты тәулігіне 100 мг дейінгі дозаларда алған ересектерде 25-50 мг-ға 1 апталық аралықпен төмендеген. Клиникалық сынақтарда балаларда топирамат біртіндеп 2-8 апта ішінде тоқтатылды.

Капсулалар таблеткаларды жұтқан кезде қиналыс сезінетін пациенттерге (мысалы, балалар мен егде пациенттерге) арналған.

Топамакс® капсулаларын тұтас жұтуға болады немесе капсуланы абайлап ашып және ішіндегісінің бәрін қандай да бір жұмсақ тамақтың аздаған (1 шай қасық шамасында) мөлшеріне себеді. Бұл қоспаны шайнамай, дереу жұтқан жөн. Тамақпен араластырылған дәріні келесі қабылдауға дейін сақтауға болмайды.

Эпилепсия монотерапиясы

Жалпы ережелер

Топамакс® препаратымен монотерапия жүргізу мақсатында құрысуларға қарсы қатарлас препараттарды тоқтатқанда, ұстамаларды бақылауға әсер етуі

мүмкін екенін ескеру қажет. Қауіпсіздік мәселелері құрысуларға қарсы қатарлас препараттарды күрт тоқтатуды талап етпейтін 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. Клиникалық көрсетілімдер болса, Топамакс® препаратының (топираматтың) дозасын төмендету талап етілуі мүмкін.

Ересектер

Дозасы және титрлеу режимі клиникалық жауаппен анықталуы тиіс. Титрлеуді түнге қарай 1 апта ішінде 25 мг дозадан бастау керек. 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 болады немесе дозаны баяу жоғарылату үшін пайдалану керек.

Монотерапияда ұсынылатын бастама үшін мақсатты доза топираматпен ересектерде тәулігіне 100 мг-ден тәулігіне 200 мг-ге дейінді құрайды, бұл 2 қабылдауға бөлінеді. Ұсынылатын ең жоғары тәуліктік доза 2 қабылдауға бөлінген, тәулігіне 500 мг құрайды. Эпилепсияның рефрактерлі түрлері бар кейбір пациенттер тәулігіне 1000 мг дозадағы топираматпен монотерапияны көтере алады.

Дозалау бойынша осы ұсынымдар, қатарлас бүйрек ауруы жоқ егде жастағы тұлғаларды қоса, барлық ересектерде қолданылады.

Балалар (6 жастан асқан)

Балалардағы дозасы және титрлеу режимі клиникалық жауапқа сәйкес анықталуы тиіс. 6 жастан асқан балаларды емдеу бірінші аптада түнге қарай 0.5 –тен 1 мг/кг дейінгі дозалаудан басталуы тиіс. Сосын дозаны 1 немесе 2 апта аралықпен тәулігіне 0.5-1 мг/кг жоғарылатып отыру керек, тәуліктік дозаны екі қабылдауға бөлу қажет. Егер бала мұндай титрлеу режимін көтере алмаса, онда жоғарылату үшін аз дозаны пайдалану керек немесе дозаны арттырулар арасындағы аралықтарды ұзартуға болады.

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).

Эпилепсиядағы біріктірілген ем (салдарсыз жайылған парциальді ұстамалары бар немесе онсыз немесе жайылған бастапқы тонустық-клонустық ұстамалары немесе Леннокса-Гасто синдромына байланысты ұстамалары бар)

Ем бірінші апта ішінде түнге қарай 25-50 мг дозада басталуы тиіс. Бастапқыда төмендеу дозалар қолданғаны туралы хабарланған, бірақ жүйелі зерттеу жүргізілмеген. Одан әрі қарай, дозаны екі бөліп қабылдауға арналған тәулігіне 25-50 мг-ға 1-2 апта аралықпен арттырады. Кейбір пациенттерде емдік әсеріне препарат қабылдаудың тәулігіне бір рет режимімен қол жеткізіледі.

Препаратты біріктірілген емде қолданған клиникалық зерттеулерде ең аз тиімді доза 200 мг құрады. Әдеттегі тәуліктік доза екі бөліп қабылдауға арналған 200-400 мг құрады.

Дозалау бойынша бұл ұсыныстар қатарлас бүйрек ауруы болмаған жағдайда, егделерді қоса, барлық ересек пациенттер үшін жарамды.

Балалар (2 жасстан бастап және одан асқан балалар)

Қосымша ем дәрісі ретіндегі Топамакс® препаратының ұсынылатын күндізгі қосынды дозасы тәулігіне 5-тен 9 мг/кг-ге дейін құрайды және екі рет қабылданады. Дозаны таңдауды бірінші апта бойы түнге қарай 25 мг-ден (немесе азырақ, тәулігіне 1-ден 3 мг/кг-ге дейінгі диапазонда) бастау қажет. Әрі қарай бір немесе екі апталық аралықтармен дозаны тәулігіне 1- 3-мг/кг-ге дейін арттырып және оңтайлы клиникалық жауапқа жету үшін екі рет қабылдау керек.

Тәулігіне 30 мг/кг дейінгі тәуліктік дозалар зерттелген, бұл негізінен алғанда пациенттерге жағымды болды.

Бас сақинасы

Ересектер

Топамакс® препаратының бас сақинасы ұстамаларының профилактикасы үшін ұсынылатын, 2 рет қабылдауға арналған, жалпы тәуліктік дозасы 100 мг/тәулік құрайды. Титрлеуді түнге қарай бірінші апта ішінде 25 мг дозадан бастау керек. 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. Пациенттер Топамакс® препаратының тәулігіне 200 мг дейінгі дозаларын алған. Кейбір пациенттерде бұл дозалауды қолдану оң нәтижені қамтамасыз етеді, дегенмен жағымсыз әсерлер жиілігі артуы себепті сақ болу керек.

Балалар

Топамакс® (топирамат) препараты қауіпсіздігі мен тиімділігі бойынша деректер жеткіліксіздігі себепті балаларда бас сақинасын емдеу немесе болдырмау үшін ұсынылмайды.

Топамакс® препаратын пациенттердің ерекше топтарында дозалау бойынша жалпы ұсыныстар

Бүйрек жеткіліксіздігі

Топираматты бүйрек функциясы бұзылуы (креатинин клиренсі ≤ 70 мл/мин) бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек, өйткені бұл пациенттерде топираматтың плазмалық және бүйректік клиренсі төмен. Белгілі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге әр дозада тепе теңдік күйге жету үшін көбірек уақыт талап етілуі мүмкін. Әдеттегі бастапқы және демеуші дозаның шамамен жартысын қолдану ұсынылады. Топирамат плазмадан гемодиализ кезінде шығарылатындықтан, бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысындағы пациенттерге гемодиализ жүргізген күндері, шамамен тәуліктік дозаның жартысына тең Топамакс® препаратының қосымша дозасын

қабылдау керек. Қосымша дозаны екі қабылдауға бөлу керек және гемодиализ емшарасының басында және ол аяқталғаннан кейін қабылданады. Қосымша доза гемодиализ жүргізгенде пайдаланылатын жабдықтардың сипаттамасына қарай ауытқуы мүмкін.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге топирамат клиренсі төмендеуіне байланысты топираматты абайлап қолдану керек.

Егде пациенттер

Бүйрек функциясы қалыпты егде пациенттерде доза түзету қажеттілігі жоқ.

Жағымсыз әсерлері

Өте жиі	≥1/10
Жиі	≥1/100 - <1/10 дейін
Жиі емес	≥1/1000 - <1/100 дейін
Сирек	≥1/10000 - <1/1000 дейін

Жиілігі белгісіз қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес

Көбірек анықталған жағымсыз реакциялар мыналар (жиілігі >5%, ең азы бір көрсетілім үшін): анорексия, тәбеттің төмендеуі, брадифрения, депрессия, экспрессиялық сөйлеу бұзылысы, ұйқысыздық, жүру үйлесімінің бұзылуы, зейін қою бұзылуы, бас айналуы, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, летаргия, еске сақтау бұзылуы, нистагм, парестезия, ұйқышылдық, тремор, диплопия, анық көрмеу, диарея, жүрек айнуы, шаршау, ашушаңдық және салмақ төмендеуі.

Мүше жүйелерінің класы	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек	Өте сирек
Инфекциялар және инвазиялар	назофарингит*				
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар		анемия	лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия	нейтропения*	
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар		аса жоғары сезімталдық			аллергиялық ісіну*
Метаболизм және зат алмасуы бұзылулары		анорексия, тәбет төмендеуі	метаболизмдік ацидоз, гипокалиемия, тәбет артуы, полидипсия	гипохлоремиялық ацидоз*, гипераммониемиялық энцефалопатия*	
Психикалық	депрессия	брадифрени	суицидтік ойлар,	мания,	

бұзылулар		я, ұйқысыздық, экспрессивтік сөйлеудің бұзылуы, үрейлену, сананың шатасуы, бағдардан жаңылу, озбырлану, көңіл күй өзгеруі, ажитация, көңіл-күй аумалы-төкпелі болуы, депрессиялық көңіл-күй, ызалану, қалыптан тыс мінез-құлық	суицидтік әрекеттер, елестеулер, психикалық бұзылыстар, есту елестулері, көру елестеулері, апатия, кенеттен сөйлеудің жоқтығы, ұйқының бұзылуы, аффективті құбылмалылық, либидо төмендеуі, қозғалыс мазасыздығы, жылаңқылық, артикуляция бұзылуы (дисфемия), эйфориялық көңіл күй, паранойя, бір сөзді/қимылды (персеверация) еріксіз қайталау, үрейлі шабуылдар, көз жасының ағуы, оқуға қабілетінің бұзылуы, ұйықтау бұзылысы, аффектілі бейжайлық, патологиялық ойлар, либидо жойылуы, бейтараптық, интрасомниялық бұзылыстар, патологиялық қатты алаңдаушылық, ерте ояну, үрейлі реакция, көңіл күйдің жоғары болуы	үрейлі бұзылыстар, жабырқау сезімі*, манианың жеңіл түрі (гипомания)	
Жүйке	парестезия,	зейін қою	сана деңгейінің	мақсатты	

<p>жүйесі тарапынан бұзылулар</p>	<p>ұйқышылдық, бас айналуы</p>	<p>бұзылуы, жадының бұзылуы, амнезия, когнитивті бұзылыстар, ақыл-ой қабілетінің төмендеуі, психомоторлық дағдылар бұзылуы, құрысулар, үйлесім бұзылуы, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, тепе-теңдік бұзылуы, дизартрия, динамикалық дірілдеу (интенциялық тремор), седация</p>	<p>төмендеуі, үлкен құрысулық ұстама, көру шегінің ақаулығы, кешенді парциальді ұстамалар, сөйлеудің бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, естен тану (синкопе), сенсорлық бұзылыстар, сілекей аққыштық, патологиялық ұйқышылдық (гиперсомния), сөйлеу бұзылуы (афазия), сөзді қайталай беру, қозғалыс функциясының шектелуі (гипокинезия), қозғалыс бұзылыстары (дискинезия), постуральді бас айналуы, ұйқының сапасы төмен болуы, ашытуды сезіну, сезімталдық жойылуы, иіс сезу бұзылуы (паросмия), мишық синдромы, сезімталдық бұзылыстары және (дизестезия), дәм сезудің төмендеуі (гипогевзия), патологиялық бей-жайлық</p>	<p>қозғалыс бұзылыстары (апраксия), ұйқының циркадтік ырғағының бұзылуы, ауыру сезімінің жоғарылығы (гиперестезия), иіс сезудің төмендеуі (гипосмия), иіс сезінбеу (аносмия), идиопатиялық діріл (эссенциалдық тремор), қозғалу қабілетінің бұзылуы (акинезия), стимулдарға реакция болмауы</p>	
--	--------------------------------	--	---	---	--

			(мелшию), епсіздік, эпилепсиялық ұстамалардың хабаршысы (аура), дәм сезу сезімталдығы жойылуы (агевзия), жазудың бұзылыстары (дисграфия), сөйлеу бұзылуы (дисфазия), шеткері нейропатия, естен тану алдындағы жай- күй, тонус бұзылуы (дистония), дене түршігуі (формикация)		
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар		анық көрудің бұзылуы, көзге қосарланып көріну, көру бұзылыстары	көру өткірлігінің төмендеуі, көру аумағының ақауы (скотома), алысты көрмеу*, көздегі қалыптағыдан тыс сезім*, көздің құрғақтығы, жарықтан қорқу, қабақ түйілуі (блефароспазм), көп жас аққыштық, көру аумағындағы дақ (фотопсия), қарашық кеңеюі (мидриаз), алыстан жақсы көру (пресбиопия),	бір жақты соқырлық, өтпелі соқырлық, глаукома, аккомодацияның бұзылуы, көру түйсігі тереңдігінің өзгеруі, жыпылықтағыш скотома, қабақтың ісінуі*, түнгі соқырлық, көрудің нашарлауы (амблиопия)	жабық бұрышты глаукома*, макулопатия*, көз алмасының қозғалысы бұзылуы*, конъюнктивитісінуі*
Есту аппараты және ішкі құлақ тарапынан бұзылулар		вертиго, құлақтың шуылдауы, құлақтың ауыруы	керендік, бір жақты керендік, нейросенсорлық керендік, құлақ жайсыздығы, естудің бұзылуы		

Кардиологиялық бұзылулар			брадикардия, синустық брадикардия, пальпитация		
Тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар			гипотензия, ортостаздық гипотензия, гиперемия, ысынулар	Рейно феномені	
Респираторлық, торакальдік және медиастинальді бұзылулар		ентігу, мұрыннан қан кету, ринорея, жөтел*	дене жүктемесіндегі ентігу, мұрынның қосалқы қойнауларының гиперсекрециясы, дисфония		
Ас қорыту жүйесі тарапынан бұзылулар	жүрек айнуы, диарея	құсу, іш қату, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы диспепсия, іш аумағының ауыруы, ауыздың құрғауы, іштегі жайсыздық, ауыз қуысы парестезиясы, гастрит, іш аумағының жайсыздануы	панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальді рефлюкстік ауру, іштің төменгі бөлігінің ауыруы, ауыз қуысының гипестезиясы, қызыл иектің қанағыштығы, іш кебуі, эпигастральді аумақтағы жайсыздық, іш аумағының сезімталдығы, сілекей бездерінің гиперсекрециясы, ауыз қуысының ауыруы, ауыздағы жағымсыз иіс, глоссодиния (ауыз қуысының ашыту синдромы)		
Гепатобилиарлық жүйе тарапынан бұзылулар				гепатит, бауыр жеткіліксіздігі	
Тері мен теріасты		алопеция, бөртпе,	ангидроз, бет гипестезиясы,	Стивенс-Джонсон	уытты эпидерма

тіндері тарапынан бұзылулар		қышыну	уртикария, эритема, жайылған қышыну, макулярлық бөртпе, тері түсінің бұзылуы, аллергиялық дерматит, беттің ісінуі	синдромы* , көп формалы эритема*, тері иісінің бұзылуы, көз аумағының ісінуі*, оқшауланған уртикария	льдік некролиз*
Қаңқа-бұлшықет жүйесі және денекер тіндер тарапынан бұзылулар		артралгия, бұлшықет түйілулері, миалгия, бұлшықет құрысулары, бұлшықет әлсіздігі, кеуденің бұлшықет – қаңқасы ауыруы	буын ісінуі*, бұлшықет – қаңқасы сіресуі, бүйірдің ауыруы, бұлшықет шаршауы	аяқ-қол жайсыздануы*	
Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан бұзылулар		нефролитиаз , полакиурия, дизурия	несеп конкременті, несеп ұстай алмау, гематурия, жиі несеп бөлгісі келу, ұстап тұра алмау, бүйрек шаншуы, бүйректің ауыруы	несептағардағы тас, бүйрек өзекшелік ацидоз*	
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт безі тарапынан бұзылулар			эректильді дисфункция, жыныс функциясының бұзылуы		
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі бұзылулар	патологиялық қажу	пирексия, астения, ашушандық, жүріс бұзылуы, жағдайының бұзылуы, жалпы дімкәстік	гипертермия, шөл, тұмауға ұқсас жай-күй* , сылбырлық, қол-аяқтың сууы, масаю сезімі, үрей сезіну	бет ісінуі, кальциноз	
Зерттеулер	салмақ азаюы	салмақ артуы*	несепте тұз кристалдары пайда болуы,	қандағы бикарбонат деңгейінің	

			аномальді тест «тандем-жүріс», лейкоциттер санының төмендеуі, бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы	төмендеуі	
Әлеуметтік жағдайлар			қабылдау қабілетінің бұзылуы		

* постмаркетингтік есептерден анықталған жағымсыз реакциялар. Егер клиникалық сынақтарда анықталмаса, жиілігі клиникалық сынақтардағы жиілігі негізінде анықталды немесе саналды.

Балалар

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

Ересектерде байқалмаған және балаларда белгіленген жағымсыз реакциялар:

- эозинофилия
- психомоторлық аса жоғары белсенділік
- вертиго
- құсу
- гипертермия
- пирексия
- қабылдау қабілетінің бұзылуы

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез келген компоненттеріне жоғары сезімталдық

сақтықпен:

- жүктілік және лактация кезеңі
- 2 жасқа дейінгі балалар (кешенді емде)
- 6 жасқа дейінгі балалар (монотерапияда)
- жүктілерде және тиімділігі жоғары контрацепция әдісін пайдаланбайтын бала туу потенциалы бар әйелдерде бас сақинасының профилактикасы
- бүйрек/бауыр жеткіліксіздігі, нефроуролитиаз (соның ішінде бұрынғы және отбасылық анамнездегі), 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 дамытын 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, прогунил, 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:

<i>Қосылатын ЭҚП</i>	<i>ЭҚП концентрациясы</i>	<i>Топамакс-препаратының концентрациясы</i>
<i>Фенитоин</i>	↔**	↓
<i>Карбамазепин</i>	↔	↓
<i>Вальпрой қышқылы</i>	↔	↔
<i>Ламотриджин</i>	↔	↔
<i>Фенобарбитал</i>	↔	ЗЖ
<i>Примидон</i>	↔	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® препаратымен бір мезгілде қабылдағанда 12% азайған. Бұл бақылаудың клиникалық мәні анықталмаған. Дигоксин қабылдайтын науқастарға Топамакс® препаратын тағайындаған немесе тоқтатқан кезде дигоксиннің қан сарысуындағы концентрациясына дағдылы мониторинг жасағанда ерекше назар аудару қажет.

ОЖЖ-ін бәсеңдететін дәрілер

Топамакс® препаратын және алкоголь немесе орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) функциясының бәсеңдетуін туындататын басқа препараттарды бірге қолдану зерттелмеген. Топамакс® препаратын 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 потенциалды өзара әрекеттесуді зерттеу бойынша клиникалық зерттеулер жүргізілмеді.

Ишу арқылы қабылданатын контрацептивтер

Дені сау еріктілерде фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерін зерттегенде құрамында 1 мг норэтиндрон және 35 мкг этинилэстрадиол бар пероральді контрацептивті күніне 50-ден 200 мг дейінгі дозадағы Топамакс® препаратымен бірге қолданғанда, басқа дәрілік заттар болмағанда, соңғысы пероральді контрацептивтің компоненттерінің ешқайсысында орташа концентрациясының (AUC) статистикалық елеулі өзгерістерін туындатпаған. Топамакс® препаратын күніне 200, 400 и 800 мг дозаларда (тиісінше 18%, 21% және 30%) вальпрой қышқылын қабылдаған эпилепсиясы бар

пациенттерде қолданғанда басқа зерттеуде этинилэстрадиол тиімділігінің дозаға тәуелді елеулі төмендеуі бақыланды. Екі зерттеулерде де Топамакс® препараты (дені сау еріктілерде күніне 50-200 мг және эпилепсиясы бар пациенттерде күніне 200-800 мг) норэтиндрон концентрациясына елеулі әсер етпеген. 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® препаратымен тәулігіне 200 мг дозада бірге қабылдағанда литийге тән AUC18%-ға төмендегені байқалды. Биполярлы бұзылыстары 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® препаратымен бірге қолданғанда қан плазмасында литий концентрациясын бақылау керек.

Рисперидон

Дені сау еріктілерде Топамакс® препаратын бір рет қабылдаумен және биполярлы бұзылыстары бар науқастардағы Топамакс препаратын көп рет қабылдаумен жүргізілген дәрілік өзара зерттеулері ұқсас нәтижелер берді. Топираматты күніне дозасын 100, 250 және 400 мг жоғарылатумен бірге қолданғанда рисперидонның (күніне 1–ден 6 мг дейінгі дозада қолданғанда) жүйелі концентрациясының төмендегені бақыланды (күніне 250 және 400 мг дозалардағы тепе-тең AUC үшін тиісінше 16% және 33%). Алайда тек рисперидонмен емдеу және топираматпен біріктірілген емдеу арасындағы жалпы белсенді фракциялар үшін AUC айырмашылығы статистикалық елеулі болған жоқ. Жалпы белсенді фракциялардың (рисперидон + 9-гидроксириперидон) фармакокинетикасында аз өзгерістер бақыланды және 9-гидроксириперидон үшін өзгерістер бақыланды.

Рисперидон немесе топираматтың жалпы белсенді фракцияларының жүйелі концентрациясында елеулі өзгерістер бақыланды. Бұрыннан рисперидонмен (күніне 1-6 мг) емге топираматты қосқанда жағымсыз әсерлері топирамат (күніне 250-400 мг) қолдануға қарағанда (тиісінше 90% және 54%) жиірек анықталды. Топираматты рисперидонмен емге қосқанда жиірек бақылған жағымсыз әсерлері мыналар болды: ұйқышылдық (27% және 12%), парестезия (22% және 0%) және жүрек айнуы (тиісінше 18% және 9%).

Гидрохлоротиазид

Дені сау еріктілерде тепе-теңдік жай-күйінде дара немесе бірге қолданғанда гидрохлоротиазидтың (әр 24 сағат сайын 25 мг) және топираматтың фармакокинетикасы (әр 12 сағат сайын 96 мг) бағаланған дәрілік өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілді.

Бұл зерттеу нәтижелері гидрохлортиазидті топираматқа қосқанда топираматтың ең жоғары концентрациясының (C_{\max}) 27%-ға және топираматтың концентрация/уақыт (AUC) қисығы астындағы ауданның 29%-ға артатындығын көрсетті. Бұл өзгерістердің клиникалық мәні анықталмаған. Топирамат қабылдайтын пациенттерге гидрохлортиазидті тағайындау топирамат дозасын реттеуді талап етуі мүмкін. Топираматпен қатарлас ем кезінде гидрохлортиазидтің фармакокинетикалық параметрлері елеулі өзгеріске ұшыраған жоқ.

Клиникалық зертханалық зерттеулер нәтижелері топираматты немесе гидрохлортиазид қабылдағаннан кейін қан сарысуында калий мөлшері төмендегенін көрсетті, бұл көрсеткіш гидрохлортиазид және топираматты біріктірілімде қолданғанда жоғары болған.

Метформин

Дені сау еріктілерде жүргізілген препараттың дәрілік өзара әрекеттесулерінің зерттеулерінде метформинді өз бетінше және топираматпен бірге қолданғандағы тепе-теңдік жай-күйіндегі топирамат және метформиннің плазмалық фармакокинетикасы бағаланды. Бұл зерттеулердің нәтижелері метформиннің C_{\max} және AUC_{0-12h} орташа мәні тиісінше 18% және 25%-ға артатынын көрсетті, бұл арада метформинді топираматпен бірге қабылдағанда тиісінше сонымен бірге болжамды орташа клиренсі (CL/F) 20%-ға төмендейді.

Топирамат метформин t_{\max} әсер етпеген.

Топираматтың метформин фармакокинетикасына клиникалық әсерінің клиникалық мәні анықталмаған. Топираматты ішу арқылы қабылдағанда плазмалық клиренсі шамасы метформинмен бірге қабылдағанда азаяды. Клиренстің өзгерістерінің дәрежесі зерттелмеген. Метформиннің топирамат фармакокинетикасына әсерінің клиникалық мәні түсініксіз. Метформин ем қабылдайтын пациенттерде Топамакс® препаратын қосу немесе тоқтату жағдайында диабет ауруын адекватты бақылауды қамтамасыз ету үшін пациенттердің жай-күйін дағдылы мұқият бақылауға жүргізу керек.

Пиоглитазон

Дені сау еріктілерде жүргізілген дәрілік өзара әрекеттесулерінің зерттеулерінде бөлек қолдану мен бірге қолданылғандағы тепе-теңдік жай-күйіндегі топирамат және пиоглитазонның плазмалық фармакокинетикасы бағаланды. Пиоглитазон $AUC_{\tau,ss}$ 15%-ға төмендегені бақыланды, бұл арада $C_{\max,ss}$ мәні өзгермеген. Бұл бақылаулардың статистикалық маңызы болған жоқ. Бұдан басқа, $C_{\max,ss}$ және $AUC_{\tau,ss}$ орташа мәнінің белсенді гидроксимаболизолдың 13%-ға және 16%-ға тиісінше төмендегені, сондай-ақ, $C_{\max,ss}$ және $AUC_{\tau,ss}$ белсенді кето-метаболизолдың 60%-ға төмендегені анықталды. Бұл бақылаулардың клиникалық мәні белгісіз.

Топираматты пиоглитазонмен емге қосқанда немесе пиоглитазонды топираматпен емге қосқанда диабет ауруын адекватты бақылауды қамтамасыз ету үшін пациенттердің жай-күйін дағдылы мұқият бақылау жүргізу керек .

Глибурид

2 типті қант диабеті бар пациенттердегі жүргізілген препараттың дәрілік өзара әрекеттесулерінің зерттеулерінде глибуридтің тепе-теңдік жай-күйінде (5 мг/ күн) фармакокинетикасы монотерапияда және топираматпен (150 мг/күн) бірге қолданғанда бағаланған. Топирамат қабылдағанда глибуридтің AUC_{24} 25-ға азайғаны бақыланды. Белсенді метаболиттердің жүйелі концентрациясы, 4-*транс*-гидрокси-глибурид (M1) және 3-*цис*-гидрокси-глибурид (M2), сондай-ақ тиісінше 13%-ға және 15%-ға төмендеген. Глибуридті бірге қолданғанда тепе-теңдік жай-күйінде топирамат фармакокинетикасына әсер етпеген.

Топираматты глибуридпен емге қосқанда немесе глибуридті топираматпен емге қосқанда диабет ауруын адекватты бақылауды қамтамасыз ету үшін пациенттердің жай-күйін дағдылы мұқият бақылау жүргізу керек.

Өзара әрекеттесулердің басқа түрі

Нефролитиазға бейімдейтін дәрілер

Топамакс® препаратын нефролитиаздың дамуына бейімдейтін препараттармен бір мезгілде қолдану 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.

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. Дененің жалпы температурасының $<35^{\circ}\text{C}$ дейінгі әдейі емес төмендеуі сияқты гипотермия, гипераммониемиямен үйлестіріп немесе онсыз сияқты, топираматты және вальпрой қышқылын бірге қолданғанда анықталды. Топамакс® препараты мен вальпроат емін бірге алатын пациенттердегі осы жағымсыз реакция Топамакс® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін немесе препараттың күнделікті дозасын арттырғаннан кейін бақылануы мүмкін.

Дәрілік өзара әрекеттесуіне қосымша фармакокинетикалық зерттеулер

Топамакс® препараты мен басқа дәрілік препараттар арасындағы дәрілік өзара әрекеттесудің мүмкіндігі зор нұсқаларын бағалау үшін бірқатар клиникалық зерттеулер жасалды. Төменде өзара әрекеттесулер нәтижесіндегі өзгерістер, C_{\max} немесе AUC мәні келтірілді. Екінші қатар (қатарлас дәрілік заттың концентрациясы) оған топираматты қосқанда бірінші қатарда көрсетілген қатарлас дәрілік заттың концентрациясына не болатыны туралы ақпарат береді. Үшінші қатар (топирамат концентрациясы) бірінші қатарда көрсетілген қатарлас дәрілік заттың топирамат концентрациясын қалай өзгертетіндігін сипаттайды.

Қосылатын дәрілік зат	Қосылатын дәрілік заттың ^a концентрациясы	Топирамат ^a концентрациясы
Амитриптилин	↔ Нортиптилин 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

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

Басқа да ЭҚП жағдайындағы сияқты, топираматпен емдегенде кейбір пациенттерде ұстамалар жиілігі артуы немесе ұстамалардың жаңа түрлері пайда болуы мүмкін. Бұл құбылыстар артық дозаланудың, бірге

пайдаланылатын ЭҚП плазмада концентрация төмендетуі, ауру үдеуі немесе парадоксальді әсерінің салдары болуы мүмкін.

Топираматты қолданғанда адекватты гидратация өте маңызды. Гидратация нефролитиаз даму қаупін азайтуы мүмкін (төмендегісін қараңыз). Осындай әрекеттерге дейін немесе сол уақыттағы дұрыс гидратация дене жаттығулары немесе жылудың әсері сияқты жылуға байланысты жағымсыз реакциялар қаупін азайтуы мүмкін.

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 концентрациясы анықталуына жету үшін әр дозаға біршама ұзақ уақыт керек болуы мүмкін екені ескерілуі тиіс.

Олигогидроз

Топамакс® препаратын қолданумен байланысты олигогидроз (тер бөлінісінің төмендеуі) және ангидроз анықталды. Тер бөлінісінің төмендеуі және гипертермия (дене температурасының көтерілуі), әсіресе, қоршаған ортаның жоғары температурасының әсеріне ұшыраған кішкентай балаларда бақылануы мүмкін.

Топамакс® препаратын пайдалану кезіндегі адекватты 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.

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 артатынын көрсетті. Бұл қатердің механизмі белгісіз, қолда бар деректер негізінде топирамат үшін жоғары қаупінің ықтималдығы жоққа шығарылмайды.

Суицидпен байланысты құбылыстардың даму жиілігі (суицидтік ойлар, суицид талпыныстары, суицид) плацебо қабылдаған пациенттердің 0.2%-ымен (4045 адамнан 8 адам) салыстырғанда, топирамат алған пациенттерде

(8652 адамнан 46 адамда) 0.5% құрады. Топирамат қабылдаған пациентте 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 анамнездегі 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, адекватты емделмесе, көрмей қалуға дейін апаратын елеулі асқынуларға алып келуі мүмкін.

Көру аумағының ақауы

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

Метаболизмдік ацидоз

Топамакс® препаратын қолданғанда гиперхлоремиялық, аниондар тапшылығымен қатыссыз, метаболизмдік 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 дамуына бейім 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 метаболизмдік ацидоз бой өсуінің баяулауын тудыруы мүмкін. Топираматтың бой өсуіне әсері және сүйек жүйесіне байланысты болжамды асқынулары балаларда да, ересектерде де жүйелі зерттелмеген.

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

Топираматты метаболизмдік ацидоз қаупінің факторы болып табылатын жағдайдағы 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.

Гипераммониемия және энцефалопатия

Топираматпен ем аясында энцефалопатиясы бар немесе онсыз гипераммониемия анықталды. Топирамат қолдануға байланысты бақыланған гипераммониемия дозаға тәуелді болды. Гипераммониемия көбіне топираматты вальпрой қышқылымен бірге қолданғанда анықталды.

Монотерапиямен немесе топираматпен біріктірілген емге байланысты түсініксіз летаргия немесе психикалық статусының өзгерісі дамыған пациенттерде гипераммониемиялық энцефалопатия ықтималдығын және аммиак деңгейін өлшеу қажеттігін қарастыру ұсынылады.

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 сайлығы қарастырылуы 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 өрбіту потенциалымен 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 эпилепсия ұстамаларына 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

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

- бірінші триместр ішіндегі әсерден кейін дамудың туа біткен кемістіктерінің жоғарғы қаупі (атап айтқанда, «қоян жырық»/«қасқыр таңдай», гипоспадия және организмнің түрлі жүйелерімен байланысты аномалиялар). Топираматпен монотерапия кезінде эпилепсияға қарсы препараттардың Солтүстік америкалық 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 деректер

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 және емнің баламалы тәсілдерін қарастыру ұсынылады.

Эпилепсия көрсетілімі

Ұрпақ өрбіту потенциалымен әйелдерде емнің баламалы тәсілдерін қарастыру ұсынылады. Топираматты ұрпақ өрбіту потенциалымен әйелдерде қолданғанда тиімділігі жоғары контрацепциялық дәрілерді пайдалану және әйелдерге жүктілікте бақыланбайтын эпилепсияның белгілі қауіптері және дәрілік препараттың шарана үшін потенциалды қауіп 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.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препарат ұйқышылдық, бас айналуын, көрудің нашарлауын тудыруы мүмкін болғандықтан емделу кезеңінде жоғары зейін қоюды 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 Топамакс® препаратын қоса бірнеше дәрілік заттар қоспасын пайдаланғанда артық дозаланудан кейінгі өлім жағдайлары болған.

Топамакс® препаратымен артық дозалану ауыр метаболизмдік ацидоз туғызуы мүмкін.

Емі: Топамакс® препаратымен жедел артық дозаланғанда, егер осының сәл алдында науқас ас ішкен болса, бірден асқазанды шаю немесе құстыру керек.

In vitro зерттеулерде белсендірілген 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 медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықтармен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде, 25 °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 дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын; дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

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