

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ТОПРОМАКС 25, ТОПРОМАКС 100

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 100 мг

(топірамат)

#### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

##### *Показання до застосування № 1: Епілепсія.*

*Захворюваність, Поширеність:* Поширеність епілепсії в світі становить від 5 до 8 на 1000 населення, причому в країнах, які розвиваються, ця цифра вдвічі більше. Епілепсію страждає 65 мільйонів людей по всьому світу.

*Хвороби, що супроводжують:* цереброваскулярні захворювання викликають епілепсію. Депресія або ожиріння можуть бути незалежними захворюваннями або бути викликаними самою епілепсією чи лікуванням.

*Фактори ризику:* Чоловіки мають трохи вищий ризик розвитку епілепсії, ніж жінки. У людей, які мають сімейну історію епілепсії, підвищений ризик розвитку цього захворювання.

*Основні методи лікування:* Основним методом лікування епілепсії є застосування протиепілептичних лікарських засобів. Незважаючи на збільшення ефективності хірургічних процедур і досягнення довгострокової ремісії нападів більш ніж у половини прооперованих хворих, хірургічне лікування, як і раніше призначається лише в невеликій підгрупі пацієнтів з лікарською стійкістю.

*Смертність:* Смертність при епілепсії пов'язана найчастіше з причинами захворювання (судинномозкові захворювання, пухлини мозку), нещасними випадками під час нападів (травми, утоплення і т.д.), а також з випадками раптової несподіваної смерті при епілепсії.

##### *Показання до застосування № 2: Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування*

*Захворюваність, Поширеність:* 12% населення страждають на мігрень. За даними ВОЗ, мігрень входить в 20 причин, що ведуть до дезадаптації.

*Хвороби, що супроводжують:* депресія, інсульт.

*Фактори ризику:* зміна режиму сну, як недосипання, так і надлишковий сон, інтенсивне фізичне навантаження, тривалі переїзди, особливо зі зміною часових поясів, яскраве або мерехтливе світло, різкі запахи, зміна погоди, емоційне напруження. Гормональні фактори у жінок: менструації, гормональні контрацептиви і гормональна замісна терапія.

*Основні методи лікування:* анальгетики (препарати, що застосовують для зняття болю), антипіретики (група препаратів яка має жарознижувальну знеболюючу дію), агоністи серотоніну, антиконвульсанти (препарати протисудомної дії, що застосовуються для лікування епілепсії, усунення м'язових судом різного походження), антидепресанти (препарати які застосовується для терапії депресії).

*Смертність:* Мігренозний статус - це серія важких, один за одним нападів, які проявляються частою блювотою і, незважаючи на лікування, тривалістю більше 72 годин. У такому випадку необхідна госпіталізація. Мігренозний напад - це мігренозний інсульт. Доведено, що ризик виникнення інсульту у пацієнтів, які страждають на мігрень з ауурою, зростає в 13 разів частіше порівняно з пацієнтами, які страждають на мігрень без аури.

#### VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

##### *Епілепсія*

Використання єдиного протиепілептичного препарату - це золотий стандарт лікування. Топірамат використовується окремо для лікування нападів у дорослих і дітей віком старше

6 років. Перевага використання топірамату, що застосовується окремо, було встановлено в клінічних дослідженнях, де порівнювали нижчу дозу топірамату з високою дозою топірамату. В одному дослідженні топіромат порівнювався з антиепілептичними препаратами карбамазепіном і вальпроатом. У цих дослідженнях топіромат був призначений 410 дорослим та 140 дітям та підліткам (віком від 10 до 16 років). Для деяких пацієнтів, перевагою були більш тривалі періоди часу без судом або менша кількість судом.

Коли одного препарату не досить, щоб контролювати епілепсію, можуть бути використані 2 або більше протиепілептичних лікарських засобів. У випробуваннях, описаних нижче, у пацієнтів допускалося не більше 2 протиепілептичних препаратів, крім топірамату або плацебо. У цих пацієнтів були часткові напади судин, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади або синдром Леннокса-Гастаута.

У дорослих перевага топірамату була встановлена у випробуваннях з 791 пацієнтом, які отримували топірамат, та 382 пацієнтів, які отримували плацебо.

У дітей та підлітків (віком від 2 до 16 років) перевага топірамату була встановлена у дослідженнях з 104 пацієнтами, які отримували топірамат, і 102 пацієнтами, які отримували плацебо.

У пацієнтів, які отримували топірамат, зниження частоти приступу було кращим, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

#### *Мігрень*

Бета-блокатори або протиепілептичні препарати часто призначаються для запобігання головного болю при мігрени.

Перевага топірамату у запобіганні головного болю при мігрени було підтверджено дослідженнями, в яких порівнювалися різні дози топірамату з плацебо або з бета-блокатором, пропранололом.

У цих дослідженнях топірамат був призначений для 1 022 дорослих, а плацебо - 436 дорослих. Переваги включали зменшення випадків головного болю пи мігрени. Ця перевага, як правило, була кращою для топірамату, ніж плацебо. Ефективність була подібною між топіраматом та пропранололом.

### **VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

Немає або недостатньо клінічних даних для підтвердження використання цього препарату при нападах у новонароджених, під час годування груддю та при довгостроковому лікуванні у педіатричній популяції.

### **VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ**

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
<b>Олігогідроз (зменшення потовиділення)</b>	потовиділення та гіпертермія (підвищення температури тіла) можуть виникати головним чином у маленьких дітей, які піддаються впливу високих температур навколишнього середовища.	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p><b>Порушення настрою та депресія (стан, при якому людина тривалий час (не менше двох тижнів) почувається пригнічено, втрачає інтерес до занять, які раніше приносили задоволення, а також не може робити повсякденні справ</b></p>	<p>Повідомлялося про підвищення частоти випадків розладів настрою та депресії під час лікування топірамамом</p>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>
<p><b>Суїцидальні ідеї та поведінка (Самогубство, спроба самогубства або думки про самогубство)</b></p>	<p>Повідомлялося про випадки появи суїцидальних думок та суїцидальної поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями.</p>	<p>Рекомендовано відстежувати ознаки суїцидальних думок та поведінки пацієнтів з призначенням відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід звертатися за консультацією до лікаря при першій появі суїцидальних думок та поведінки. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>
<p><b>Нефролітіаз (утворення в нирках каменів)</b></p>	<p>Деякі пацієнти, особливо зі схильністю до нефролітіазу, можуть мати підвищений ризик утворення каменів у нирках і появи пов'язаних із цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль чи біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальциурія (збільшення вмісту кальцію в сечі). Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачати виникнення каменів під час прийому топірамаму. Крім того, ризик додатково підвищується у пацієнтів, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.</p>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, або якщо в минулому були випадки утворення каменів, зверніться до свого лікаря. Він може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
<b>Застосування у пацієнтів зі зниженою функцією нирок</b>	Пацієнтам з порушеннями функції нирок топірамат слід призначати з обережністю з огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижені у таких пацієнтів. Пацієнтам з відомим порушенням функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стану рівноважних концентрацій після прийому кожної дози.	Якщо вам відомо, що у вас знижена функція нирок слід звертатися за консультацією до лікаря. Лікар може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
<b>Застосування у пацієнтів зі зниженою печінковою функцією</b>	Пацієнтам із порушеннями функції печінки Топіромакс слід призначати з обережністю внаслідок можливості зниження кліренсу топірамату.	Якщо вам відомо, що у вас знижена печінкова функція слід звертатися за консультацією до лікаря. Лікар може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
<b>Гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома (підвищення внутрішньоочного тиску)</b>	При застосуванні топірамату повідомлялося про випадки синдрому гострої міопії, асоційованої із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми включають різке зниження гостроти зору та/або біль у оці. Офтальмологічний огляд може виявити міопію, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемію (почервоніння очей) та підвищений внутрішньоочний тиск. Вторинна закритокутова глаукома (підвищення внутрішньоочного тиску), пов'язана із застосуванням топірамату, спостерігалась як у дітей, так і у дорослих. Лікування передбачає щонайшвидшу відміну топірамату та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску. Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої причини при відсутності відповідного лікування може	Якщо у вас є міопія, глаукома або виникли якісь побічні ефекти, які, на вашу думку, можуть бути пов'язані з порушенням з боку зору, зверніться до свого лікаря. Лікар може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>призвести до серйозних ускладнень, включаючи постійну втрату зору.</p> <p>Слід визначити, чи можна призначати топірамат пацієнтам із порушеннями зору в анамнезі.</p>	
<p><b>Дефекти поля зору (втрата частини ділянки поля бачення)</b></p>	<p>У пацієнтів, які отримували лікування топіраматом, спостерігались дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Повідомлялось, що під час клінічних досліджень більшість таких випадків мала зворотний характер і зникла після припинення лікування. При появі візуальних дефектів у будь-який час протягом терапії слід розглянути необхідність відміни препарату.</p>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря. Лікар може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування.</p> <p>Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>
<p><b>Метаболічний ацидоз (накопичення кислот внаслідок підвищеного їх утворення або споживання та зниженого виведення з організму)</b></p>	<p>При застосуванні топірамату може виникати метаболічний ацидоз. У більшості випадків це відбувалося на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявитися у будь-який час протягом лікування топіраматом. Деякі захворювання або заходи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад захворювання нирок, тяжкі респіраторні захворювання, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, прийом деяких лікарських засобів), можуть бути додатковими факторами виникнення метаболічного ацидозу.</p> <p>Хронічний метаболічний ацидоз підвищує ризик утворення ниркових каменів та потенційно може призвести до виникнення остеопенії.</p> <p>У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Вплив топірамату на ускладнення, пов'язані з кістковою тканиною, систематично не досліджувався ні у дітей, ні у дорослих пацієнтів.</p> <p>Залежно від основного захворювання, при лікуванні топіраматом рекомендується здійснювати відповідні дослідження, включаючи рівень бікарбонатів у сироватці крові.</p>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно припинити прийом препарату та звернутися до лікаря.</p> <p>Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>У разі наявності симптомів або ознак (наприклад дихання Куссмауля, задишка, анорексія, нудота, блювання, надмірна втомлюваність, тахікардія або аритмія), що вказують на метаболічний ацидоз, рекомендується дослідження рівня бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні та прогресуванні метаболічного ацидозу рекомендується зменшити дозу або припинити застосування топірамату (шляхом зниження дози).</p> <p>Пацієнтам з факторами ризику появи метаболічного ацидозу топірамат слід призначати з обережністю.</p>	
<p><b>Основні вроджені вади розвитку при вагітності</b></p>	<p>При прийомі топірамату існує підвищений ризик вроджених вад розвитку (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія (вроджене недорозвиття сечопускового каналу) та аномалії різних систем організму) у немовлят при монотерапії топіраматом під час I триместру вагітності.</p>	<p>Жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати адекватні методи запобігання вагітності та розглянути альтернативні методи лікування.</p> <p>У період вагітності Топіромасу слід призначати лише після докладного інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності та можливий вплив лікарського засобу на плід.</p> <p>Якщо ви плануєте вагітність слід проконсультуватися з лікарем з метою повторної оцінки лікування, а також розглянути інші методи лікування.</p> <p>Якщо ви приймали топірамат протягом першого триместру необхідне ретельне допологове спостереження. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій</p>
<p><b>Гіперамоніємія (підвищений вміст амонію) з</b></p>	<p>Одночасне застосування топірамату разом з вальпроєвою кислотою спричиняло гіперамоніємію з або без</p>	<p>Якщо ви приймаєте будь які ще лікарські засоби</p>

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
<b>Енцефалопатією (зниження розумової працездатності і ослаблення пам'яті. Хворий відчуває труднощі при зміні виду діяльності та при перемиканні уваги. З'являється дратівливість, зміни настрою, безсоння, швидка стомлюваність і млявість, шум у вухах, головні болі, порушення зору і слуху) або без, при супутньому використанні з вальпросевою кислотою</b>	енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили монотерапію зазначеними препаратами. У більшості випадків симптоми зникали після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна дія не пов'язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений. Повідомлялося про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , асоційованою з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату як з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат та вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.	обов'язково проінформуйте про це свого лікаря. У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря, який може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
<b>Гіпотермія (зниження температури тіла) з супутнім використанням вальпроєвої кислоти</b>	Повідомлялося про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ , асоційованою з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату як з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат та вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.	Якщо ви приймаєте будь які ще лікарські засоби обов'язково проінформуйте про це свого лікаря. У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря, який може призначити додаткове обстеження та рекомендації щодо лікування. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)</b>
<b>Низька вага при народженні</b>	Дані реєстру вагітностей свідчать, що новонароджені, чиї матері застосовували топірамат як монотерапію, мають: збільшення частоти випадків народження дітей з малою масою ( $< 2500$ грамів) порівняно; збільшення частоти випадків затримки внутрішньоутробного росту плода. Віддалені наслідки не встановлені.

## ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<b>Використання при нападах у новонароджених</b>	На сьогоднішній день недостатньо клінічних даних щодо внесення інформації про даний ризик для внесення в інструкцію для медичного застосування.
<b>Використання під час годування груддю</b>	Відомо, що під час досліджень на тваринах було виявлено виділення топірамату у грудне молоко. Проникнення топірамату у грудне молоко людини не вивчалася під час контрольованих досліджень. Обмежені спостереження припускають, що топірамат проникає у грудне молоко у значних кількостях. Оскільки більшість лікарських засобів проникає у грудне молоко, необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.
<b>Довгострокове лікування у педіатричній популяції</b>	У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Вплив топірамату на ускладнення, пов'язані з кістковою тканиною, систематично не досліджувався ні у дітей, ні у дорослих пацієнтів.

### VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування які забезпечує лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів сфери охорони здоров'я інформацією про те, як використовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо мінімізації цих ризиків. Заходи, описані в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Щодо цього лікарського засобу не застосовуються жодні додаткові заходи з мінімізації ризиків.

### VI.2.6 ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

### VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Оскільки це перша редакція ПУР, резюме змін, внесених до плану управління ризиками, не представлено.