ЛСР-005288/08 от 31.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топамакс®

Регистрационный номер: ЛСР-005288/08

Торговое наименование препарата: Топамакс®

Международное непатентованное наименование: топирамат

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Действующее вещество: топирамат 50 мг.

Вспомогательные вещества: сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная] 150,00 мг, повидон 34,733 мг, целлюлозы ацетат 18,076 мг.

Состав твёрдой желатиновой капсулы: желатин 80,6-83,5 мг, вода 12,5-15,4 мг, сорбитана лаурат 0,0397 мг, натрия лаурилсульфат 0,0397 мг, титана диоксид (Е171) 0,99 мг, чернила Opacode Black S-1-17822/23 черные (состав чернил: раствор глазури шеллака в этаноле, краситель железа оксид черный, н-бутиловый спирт, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, аммония гидроксид) 5-10 мкг.

Описание

Капсулы 50 мг: Твердые желатиновые капсулы № 0, состоящие из корпуса белого цвета и прозрачной бесцветной крышечки. На крышечке капсулы имеется надпись "TOP". На корпусе капсулы имеется надпись "50 mg".

Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX11

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов.

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе $ГАМК_А$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_А$-рецепторов, препятствует активации каинатом каинатного/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) подтипа возбуждающих глутаматных рецепторов, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении NMDA-подтипа рецепторов. Эти эффекты топирамата зависят от концентрации препарата в плазме от 1 до 200 мкмоль/л, с минимальной активностью, наблюдаемой в пределах от 1 до 10 мкмоль/л.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

Фармакокинетика

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Его биодоступность составляет 81 %. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. С белками плазмы связывается 13–17 % топирамата. После однократного приёма в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0,55-0,8 л/кг. Величина объема распределения зависит от пола: у женщин он составляет примерно 50 % от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин.

После приема внутрь метаболизируется около 20 % от принятой дозы. Однако у больных, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышается до 50 %. Из плазмы, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. Основным путем выведения неизмененного топирамата (70 %) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс топирамата составляет 20-30 мл/мин. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

постоянным, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У больных с нормальной функцией почек для достижения равновесной концентрации в плазме может понадобиться от 4 до 8 дней. Величина максимальной концентрации (C_{max}) после многократного перорального приема 100 мг препарата дважды в день в среднем составила 6,76 мкг/мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг дважды в день период полувыведения топирамата из плазмы в среднем составил 21 час.

У больных с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина ($К_К$) ≤ 70 мл/мин), как следствие возможно повышение равновесной концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Кроме того, пациентам с нарушениями функции почек требуется больше времени для достижения равновесной концентрации топирамата в крови. Пациентам со средней или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется применение половины рекомендованной начальной и поддерживающей дозы.

Топирамат эффективно выводится из плазмы путем гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже количества, требующегося для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы препарата Топамакс®. При коррекции дозы следует принимать во внимание:

1) продолжительность гемодиализа,

2) величину клиренса используемой системы гемодиализа,

3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26 % у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. Поэтому пациентам с печеночной недостаточностью следует применять топирамат с осторожностью.

У пожилых пациентов без заболеваний почек плазменный клиренс топирамата не меняется.

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетические параметры топирамата у детей, как и у взрослых, получающих этот препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, однако, тот факт, что у детей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

клиренс топирамата повышен, а период его полувыведения более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме.

Показания к применению

Эпилепсия

В качестве средства монотерапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

В составе комплексной терапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома *Леннокса-Гасто.*

Мигрень

Профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение препарата Топамакс® для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- Детский возраст до 2 лет.
- Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс и кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер.

Специальных контролируемых исследований, в которых Топамакс® применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные регистра беременностей свидетельствуют, что

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

у младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата *внутриутробно* в течение первого триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма) и нарушений развития нервной системы (например, расстройства аутистического спектра и умственная отсталость). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии.

Данные одного из регистров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты.

Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз, и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные регистра беременностей при монотерапии препаратом Топамакс® свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу); среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата *внутриутробно*. НГВ наблюдается при применении любых доз с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ больше среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Эпилепсия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Следует рассмотреть альтернативные возможности лечения для женщин с сохраненным детородным потенциалом. Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел «Другие лекарственные взаимодействия»). Пациентку следует предупредить об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и потенциальном риске от применения препарата для плода. Если женщина планирует беременность, рекомендуется до зачатия рассмотреть альтернативные варианты лечения. В случае применения топирамата в первом триместре беременности следует вести тщательный пренатальный мониторинг.

Применение препарата Топамакс® при беременности у женщин с неконтролируемой эпилепсией оправдано лишь в том случае, когда потенциальная польза от применения препарата для матери превышает возможный риск для плода (см. раздел «Противопоказания»).

Профилактика мигрени

Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Риск, связанный с эпилепсией и другими противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом следует проконсультироваться с лечащим врачом. Если женщина планирует беременность, рекомендуется пересмотреть необходимость лечения ПЭП. У женщин, проходящих лечение от эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения терапии ПЭП, так как это может привести к рецидиву приступов эпилепсии, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку терапия несколькими ПЭП может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от сопутствующих ПЭП.

При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если Топамакс® применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат в значительном объеме экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери.

При исследовании у животных не было обнаружено влияния топирамата на фертильность. Эффект топирамата в отношении фертильности у людей не установлен.

С осторожностью

При почечной и печеночной недостаточности, нефроуролитиазе (в т.ч. в прошлом и в семейном анамнезе), гиперкальциурии.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение с приема низких доз препарата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы.

Капсулы предназначены для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток (например, дети и пожилые пациенты).

Капсулы Топамакс® следует осторожно открыть, смешать содержимое капсул с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эту смесь следует немедленно проглотить, не разжевывая. Не следует хранить лекарственный препарат, смешанный с пищей, до следующего приема.

Капсулы Топамакс® можно проглатывать целиком.

Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки, а также припадки на фоне синдрома Леннокса-Гасто

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25-50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25-50 (100) мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Топамакс® не обязательно контролировать его концентрацию в плазме.

Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел "Особые указания").

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2 лет

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топамакс® в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг в день и принимать ее в два приема до достижения оптимального клинического эффекта. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают препаратом Топамакс® капсулы в дозировке 25 мг. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Монотерапия: общие положения

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противосудорожные препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу препарата Топамакс® можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс® перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

пожилых пациентов, без заболеваний почек.

Монотерапия: дети

Детям в возрасте старше 2 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 2 лет составляет 100-400 мг/сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Мигрень

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг, принимаемая в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс® перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такого режима повышения дозы, то можно увеличить интервалы между увеличениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. В клинических исследованиях пациенты получали различные суточные дозы топирамата, но не более 200 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <70 мл/мин) может понадобиться снижение дозы. Рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы.

Гемодиализ

Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата Топамакс®, равную примерно половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на две дозы, принимаемые в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота которых была более 5 % и превышала таковую в группе плацебо по крайней мере для одного из показаний в ходе контролируемых клинических исследований топирамата) являются: анорексия, снижение аппетита, замедленное мышление, депрессия, нарушения экспрессивной речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и снижение массы тела.

Инфекции и инвазии: очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто: анемия; нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия; редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто: гиперчувствительность; частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто: анорексия, снижение аппетита; нечасто: метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко: гиперхлоремический ацидоз, гипераммониемия, гипераммониемическая энцефалопатия.

Психические нарушения: очень часто: депрессия; часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

патологическое мышление, аноргазмия, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение; редко: мания, паническое расстройство, чувство безысходности*, гипомания.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто: парестезии, сонливость, головокружение; часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение “мурашек” по телу; редко: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакций на раздражители.

Нарушения со стороны органа зрения: часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто: уменьшение остроты зрения, скотома, миопия*, странные ощущения в глазах*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко: односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушения подвижности глаза*.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: часто: вертиго, звон в ушах, боль в ухе; нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ухе, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы; редко: феномен Рейно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*; нечасто: одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа, дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, диарея; часто: рвота, запор, боль в эпигастральной области, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, дискомфорт в животе; нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: алопеция, сыпь, зуд; нечасто: ангидроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица; нечасто: синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, параорбитальный отек*, локализованная крапивница; частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке; нечасто: припухлость суставов*, скованность мышц, боли в боку, усталость в мышцах; редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия; нечасто: обострение мочекаменной болезни (камни в почках), недержание мочи при напряжении, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечноканальцевый ацидоз*; очень редко: нефрокальциноз*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения: очень часто: усталость; часто: повышенная температура тела, астения, раздражительность, нарушения походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто: гипертермия, жажда,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

- гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства; редко: отек лица.

Изменение лабораторных показателей: очень часто: снижение массы тела; часто: увеличение массы тела*; нечасто: кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови, редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Нарушения социального функционирования: нечасто: нарушение способности к обучению.

* – нежелательная реакция зарегистрирована в пострегистрационном периоде из спонтанных сообщений. Частота рассчитана на основании данных клинических исследований.

Особые группы:

Дети:

Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, чем у взрослых: снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушения поведения, агрессивные реакции, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусная брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки.

Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки препарата Топамакс®: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации движений, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки одновременно несколькими лекарственными средствами, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания» - *Метаболический ацидоз и его последствия*).

Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня состояние пациента вернулось в норму.

Лечение

В случае передозировки прием препарата Топамакс® следует прекратить, назначив симптоматическую поддерживающую терапию до уменьшения тяжести или полного разрешения клинических проявлений токсичности. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние препарата Топамакс® на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременный приём препарата Топамакс® с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Топамакс® к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента CYP2C19). Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин, и у которого развиваются клинические признаки токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата в плазме не изменялась.

Воздействие других противоэпилептических препаратов на концентрацию препарата Топамакс®

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Топамакс® в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топамакс® может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации препарата Топамакс® в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы препарата Топамакс®.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Добавляемый ПЭП	*Концентрация ПЭП*	*Концентрация препарата Топамакс®*
Фенитоин	↔**	↓ (48%)
Карбамазепин	↔	↓ (40%)
Вальпроевая кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ = Отсутствие эффекта (изменение концентрации ≤ 15 %)

** = Повышение концентрации у единичных больных

↓ = Снижение концентрации в плазме

НИ = Не исследовалась

ПЭП = Противоэпилептический препарат

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой AUC («концентрация-время») дигоксина в плазме при одновременном приеме препарата Топамакс® уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения неясна. При назначении или отмене препарата Топамакс® больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС: в рамках клинических исследований последствия одновременного приема препарата Топамакс® с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать Топамакс® вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Зверобой продырявленный: при совместном приеме препарата Топамакс® и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме может снижаться, и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинических исследований взаимодействия препарата Топамакс® и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.

Контрацептивы: в исследовании фармакокинетического взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), Топамакс® в дозах 50-800 мг в день не оказывал существенного влияния на экспозицию норэтистерона и в дозах 50-200 мг в день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

– на экспозицию этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение экспозиции этинилэстрадиола наблюдалось при дозах препарата Топамакс® 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений неясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у больных, принимающих контрацептивы в сочетании с препаратом Топамакс®. Больным, принимающим эстрогенсодержащие или только прогестиновые контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У больных с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг в сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг в сутки) AUC лития была повышена на 26 %. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

Рисперидон: исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным приемом топирамата здоровыми добровольцами и больными с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном приеме топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг в сутки равновесное значение AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, снижается соответственно на 16 % и 33 %. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение системной экспозиции рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид: лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12 часов). Результаты исследования показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27 % и площади под кривой AUC топирамата на 29 %. Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида существенно не менялись при сопутствующей терапии топираматом. В клиническом исследовании

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

отмечено уменьшение уровня калия в сыворотке крови после приема топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более значительным при совместном приеме гидрохлоротиазида с топираматом.

Метформин: лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение средней максимальной концентрации и площади под кривой AUC метформина на 18 % и на 25 % соответственно, тогда как средний клиренс метформина при одновременном применении с топираматом снижался на 20 %. Топирамат не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата неясна. В случае добавления или отмены препарата Топамакс® у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон: лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение равновесной площади под кривой AUC пиоглитазона на 15 %, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение равновесной максимальной концентрации и площади под кривой AUC на 13 % и на 16 % соответственно, а для активного кетометаболита выявлено снижение равновесной максимальной концентрации и площади под кривой AUC на 60 %. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременном применении пациентами препарата Топамакс® и пиоглитазона, следует тщательно контролировать состояние пациентов с сахарным диабетом..

Глибенкламид: было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у больных сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция – 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно на 13 % и 15 %). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Препараты, предрасполагающие к развитию нефролитиаза: одновременное применение препарата Топамакс® с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения препаратом Топамакс® следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.

Вальпроевая кислота: комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у больных, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, может привести к развитию гипераммониемии с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). Эта неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием.

При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °С) в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как в начале совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении суточной дозы топирамата.

Антикоагулянтные средства, антагонисты витамина К: одновременное применение с антикоагулянтными средствами, антагонистами витамина К может приводить к уменьшению МНО (Международного нормализованного отношения). Во время терапии топираматом рекомендуется тщательный мониторинг МНО.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	**Концентрация добавляемого лекарственного средства**[a]	**Концентрация топирамата**[a]
Амитриптилин	↔ увеличение максимальной концентрации и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	не исследовалось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	↔ увеличение AUC метаболита на 31 %	не исследовалось
Пропранолол	↔ увеличение максимальной концентрации для 4-ОН пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	увеличение максимальной концентрации на 9 % и 16 %, увеличение AUC на 9 % и 17 %, (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 ч) соответственно
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и уменьшение дезацетилдилтиазема на 18 %, и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12ч)[b]	↔

[a] Выражена в % от значений средней максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии

↔ = Отсутствие изменений максимальной концентрации в плазме крови и AUC (изменения ≤ 15 % от исходных)

[b] При многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14 %, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

Особые указания

Отмена препарата Топамакс®

Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая и препарат Топамакс®, следует отменять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. Для уменьшения дозы на 25-50 мг используют препарат Топамакс® капсулы в дозировке 25 мг. В клинических исследованиях дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг препарата Топамакс® в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топамакс® постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс®, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов, принимающих топирамат, наблюдается повышение частоты припадков или новые типы припадков. Данное явление может являться последствием передозировки, снижения концентрации совместно применяемых противоэпилептических препаратов, прогрессирования заболевания или парадоксального эффекта.

Нарушение функции почек

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения равновесных концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у больных с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления равновесных концентраций в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

Гидратация

При терапии топираматом возможно возникновение олигогидроза (уменьшенное потоотделение) и ангидроза. Уменьшение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникнуть у детей, подверженных воздействию высокой температуры окружающей среды. В этой связи при терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Расстройства настроения/депрессия

При лечении топираматом наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, включая препарат Топамакс®, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований установлено увеличение рисков появления суицидальных явлений: их частота составила 0,43 % на фоне приема противоэпилептических средств по сравнению с 0,24 % пациентов, получавшими плацебо. Причина этой находки неизвестна.

В двойных слепых клинических исследованиях частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0,5 % у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652), что примерно в 3 раза выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,2 %; у 8 человек из 4045). В двойном слепом исследовании терапии биполярного расстройства был зафиксирован один случай суицида у пациента, получавшего топирамат.

Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, принимавших препарат Топамакс® , были зарегистрированы тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. раздел «Побочное действие»). Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, одновременно принимавших другие лекарственные препараты, связь которых с развитием ССД и ТЭН известна. Несколько случаев были зарегистрированы у пациентов, получавших препарат Топамакс® в качестве монотерапии. Рекомендуется информировать пациентов о возможных симптомах тяжелых кожных реакций. При подозрении на развитие ССД или ТЭН прием препарата Топамакс® должен быть прекращен.

Нефролитиаз

У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в области почки, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются: нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном) и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

гиперкальциурия (см. раздел «Особые указания» - *Метаболический ацидоз и его последствия*). Ни один из этих факторов не позволяет однозначно прогнозировать формирование камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топамакс® пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса этого препарата.

Миопия и синдром вторичной закрытоугольной глаукомы

При применении препарата Топамакс® описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое снижение остроты зрения и/или боль в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, мидриаз, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, отслойка хориоидальной оболочки глаза, отслойка пигментного эпителия сетчатки, макулярные полоски и повышение внутриглазного давления. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости в супрацилиарное пространство, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются в течение 1 месяца после начала применения препарата Топамакс®. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у больных до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечение включает отмену препарата Топамакс®, как только лечащий врач сочтет это возможным, и соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного давления.

Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

При назначении топирамата пациентам с заболеваниями глаз в анамнезе необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Дефекты поля зрения

Дефекты поля зрения наблюдались у пациентов, принимающих топирамат, независимо от наличия у них повышенного внутриглазного давления. В ходе клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер, и дефекты поля зрения исчезали после отмены терапии топираматом. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз и его последствия

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любое время на протяжении лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при использовании у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и около 6 мг в день на кг массы тела при использовании в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов), могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата.

Хронический, нелеченый метаболический ацидоз может увеличить риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. раздел «Особые указания» — *Нефролитиаз*).

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Эффект топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у взрослых. Было проведено однолетнее открытое исследование среди пациентов детского возраста с недавно диагностированной или впервые выявленной эпилепсией для оценки влияния топирамата в сравнении с леветирацетамом на рост, развитие и минерализацию костей. Продолжающийся рост наблюдался в обеих группах лечения, но в группе, принимавшей топирамат, наблюдалось статистически значимое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

снижение среднегодового изменения массы тела и минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой, принимавшей леветирацетам. Аналогичная тенденция также наблюдалась для роста и скорости роста, но не была статистически значимой. Изменения, связанные с ростом, не были ни клинически значимыми, ни приводящими к отмене или приостановке лечения. Нельзя исключать и другие сопутствующие факторы.

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, глубокое куссмаулевское дыхание, диспноэ, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, тахикардия или аритмия) рекомендуется проведение определения концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Нарушение когнитивных функций

Нарушение когнитивных функций при эпилепсии имеет многофакторную природу и может быть вызвано первопричиной заболевания, непосредственно эпилепсией или противоэпилептической терапией. У взрослых пациентов, принимающих топирамат, отмечались случаи нарушения когнитивных функций, требовавшие снижения дозы или прекращения терапии. Данные по влиянию топирамата на когнитивные функции у детей недостаточны, и его эффекты требуют дальнейшего изучения.

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без неё (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел «Другие лекарственные взаимодействия»).

Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить уровень аммиака в крови.

Женщины детородного возраста

Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая Топамакс®.

Перед началом лечения топираматом женщинам с сохраненным детородным потенциалом следует провести тест на беременность и использовать высокоэффективные методы контрацепции. Пациентка должна быть полностью проинформирована о рисках, связанных с применением топирамата во время беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если Топамакс® применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Усиленное питание

Если пациент теряет массу тела при лечении препаратом Топамакс®, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Топамакс® действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызывать нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для больных, управляющих автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция больного на препарат.

Форма выпуска

Капсулы, 50 мг.

По 28 или 60 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности с крышкой (внутренняя сторона крышки из полиэтилена низкой плотности, внешняя – из полипропилена), защищающей от случайного вскрытия детьми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в плотно закрытом флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производство:

Янссен Орто ЛЛС,

Стейт Роуд 933, км 0,1, Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико (ПР), 00778, Соединенные Штаты (США).

Первичная упаковка:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Фактический адрес: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия.

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Фактический адрес: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия.

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия.

Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д.17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21640
(Входящий МЗ №4247650)

Специалист по регистрации
лекарственных средств
ООО «Джонсон & Джонсон» Айвазова М.А.

«Джонсон & Джонсон» (для документов)