МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006589/09- 010218
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Топиромакс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Топиромакс

Международное непатентованное наименование: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: топирамат - 25 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества до получения таблетки массой (без оболочки) 90 мг или 360 мг: крахмал кукурузный 17,46 мг или 69,84 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) 35,84 мг или 143,36 мг, целлюлоза микрокристаллическая 7,2 мг или 28,8 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (примогель) 3,6 мг или 14,4 мг, магния стеарат 0,9 мг или 3,6 мг;

вспомогательные вещества, достаточное количество до получения таблетки массой (с оболочкой) 93 мг или 371 мг: Опадрай II белый 3 мг (для дозировки 25 мг) или желтый 11,0 мг (для дозировки 100 мг) [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), лактозы моногидрат, макрогол (полиэтиленгликоль 4000), титана диоксид (Е 171); для Опадрай II желтого красители: железа оксид черный (Е 172), хинолиновый желтый (Е 104), железа оксид желтый (Е 172)].

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета (для дозировки 25 мг) или желтого цвета (для дозировки 100 мг), круглые, двояковыпуклой формы. На поперечном разрезе видны два слоя (для дозировки 100 мг). Ядро на изломе белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03AX11

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 $ГАМК_A$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_A$-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду - известному ингибитору угольной ангидразы, 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 пациентов, 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 по-

стоянным, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У пациентов с нормальной функцией почек для достижения устойчивой 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 пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина (Кк) $\leq$ 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 Топиромакс. 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, так же, как 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

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 3-х лет с эпилепсией (в т.ч. у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

В составе комплексной терапии:

у взрослых и детей старше 3-х 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 топирамата для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания

- детский возраст до 3-х лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- генетическая непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для данной лекарственной формы, содержащей лактозу);
- применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

С осторожностью

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

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 Топиромакс применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют, что 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). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии.

Данные одного из реестров 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.

По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии топираматом 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.* Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции.

Применение топирамата 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. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих 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 топирамат 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 экскретируется с грудным молоком у женщин, поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

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

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.

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 пациентам 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 мг и принимать ее в 2 приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом Топиромакс 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 3 лет

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топиромакс 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 и принимать ее в 2 приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают с дозировки 15 мг или 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 Топиромакс можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топиромакс 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 пожилых пациентов, без заболеваний почек.

Монотерапия: дети

Детям в возрасте старше 3 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 ин-

тервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорость ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 3 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, в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топиромакс 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 повышениями дозы, либо увеличивать 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

1. Почечная недостаточность

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может понадобиться снижение дозы. Рекомендуется применение половины начальной и поддерживающей дозы. Пациентам с почечной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

2. Гемодиализ

Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата Топиромакс, 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.

3. 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, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи); частота неизвестна (по имеющимся данным частоту оценить невозможно).

Наиболее частые нежелательные реакции (с частотой ≥5 % по сравнению с группой плацебо, отмечавшиеся, по крайней мере, для одного из показаний в ходе контролируемых клинических исследований топирамата): анорексия, понижение аппетита, замедленное мышление, депрессия, нарушения беглости речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушения концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность, понижение массы тела.

Инфекции и инвазии: очень часто – назофарингит*.

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

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

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

Психические нарушения: очень часто – депрессия; часто - замедленное мышление, бессонница, нарушения свободной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто - суицидальные мысли, суицидальные попытки, галлюцинации (в том числе слуховые и зрительные), психотические расстройства, 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, патологическое мышление, 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 - угнетение сознания, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомотоная 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 реакции 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*, нарушение 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, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения.

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

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; редко - 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, гематурия, частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи при напряжении, почечная колика, боли в области почек; редко - обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечно-канальцевый ацидоз*.

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, нарушение походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства; редко – отек лица, кальциноз.

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.

Нарушение 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

Нежелательные реакции, которые по результатам двойных слепых клинических исследований в 2 и более раз чаще встречались у детей, чем у взрослых: понижение 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, синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушение походки.

Нежелательные реакции, возникавшие в клинических исследованиях исключительно у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки топираматом: судороги, сонливость, нарушение 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 отмечены летальные исходы после передозировки комбинацией лекарственных препаратов, включавшей топирамат.

Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»). Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня симптомы передозировки разрешились.

Лечение: при острой передозировке топираматом, если незадолго перед этим пациент принимал пищу, необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. В исследованиях in vitro было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости следует провести симптоматическую терапию. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное по-

вышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременное применение топирамата с другими ПЭП (фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, фенобарбиталом, примидоном) не оказывает влияния на их равновесную концентрацию в плазме; в исключительных случаях у некоторых пациентов добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации последнего в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, принимающего фенитоин, у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме.

В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100–400 мг/сут. Кроме того, в процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина к терапии топираматом может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на клинический эффект. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений плазменной концентрации топирамата и, следовательно, не требует коррекции дозы последнего. Результаты описанных взаимодействий представлены ниже:

Добавляемый ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация топирамата
Фенитоин	↔**	↓ (48 %)
Карбамазепин	↔	↓ (40 %)
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ — отсутствие эффекта
** — повышение концентрации у отдельных пациентов
↓ — снижение концентрации в плазме
НИ — не исследовалось
ПЭП - противоэпилептический препарат

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

В исследовании с применением однократной дозы AUC дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. При назначении или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, необходимо уделить особое внимание мониторингу плазменной концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС

В клинических исследованиях последствия одновременного приема топирамата с алкоголем или другими средствами, угнетающими ЦНС, не изучались. Одновременное применение топирамата с алкоголем или другими средствами, угнетающими ЦНС, не рекомендуется.

Зверобой продырявленный

При одновременном применении препаратов на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) и топирамата может отмечаться снижение плазменной концентрации и эффективности последнего. Клинические исследования, направленные на изучение такого взаимодействия, не проводились.

Пероральные контрацептивы

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев с пероральными контрацептивами, в котором применялся комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50–800 мг/сут не оказывал статистически значимого влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг в день – на эффективность этинилэстрадиола.

Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у пациенток, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Пациенткам, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий

При одновременном применении топирамата в дозе 200 мг/сут и лития у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC последнего на 18 %. У пациентов с маниакаль-

но-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) 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 пациентами с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном приеме топирамата в дозах 250 и 400 мг/сут AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1–6 мг в сутки, снижается на 16 и 33 % соответственно.

При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации (C_{max}) топирамата на 27 % и его AUC на 29 %. Клиническая значимость результатов этих исследований не установлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы последнего. При сопутствующей терапии топираматом равновесные фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению.

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 C_{max} и AUC метформина на 18 и на 25 % соответственно, тогда как клиренс метформина при этом снижается на 20 %. Топирамат не влиял на время достижения максимальной концентрации (T_{max}) метформина в плазме крови. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна.

При добавлении или отмене топирамата пациентам, получающим метформин, следует тщательно контролировать их состояние в целях надлежащего контроля уровня глюкозы крови.

Пиоглитазон

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение равновесной AUC пиоглитазона на 15 %, без изменения C_{max}. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение C_{max} и AUC на 13 % и 16 % соответственно, а для активного кетометаболита снижение равновесных C_{max} и AUC составило 60 %. Клиническая значимость этих данных не установлена. При одновременном применении топирамата и пиоглитазона следует исследовать состояния пациентов, больных 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 пациентов с 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. Обнаружено статистически недостоверное снижение AUC пиоглитазона на 15 % при отсутствии изменения C_{max}. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Лекарственные препараты, предрасполагающие к развитию нефролитиаза

Одновременное применение топирамата с лекарственными препаратами, предрасполагающими к развитию нефролитиаза, может повысить риск возникновения камней в почках. При лечении топираматом следует избегать применения лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию нефролитиаза, поскольку они могут вызывать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.

Вальпроевая кислота

Комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у пациентов, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после

отмены одного из препаратов (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). Это нежелательное явление не обусловлено фармакокинетическим взаимодействием.

При одновременном 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 после начала одновременного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топиратата.

Дополнительные исследования лекарственных взаимодействий

В целях оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований.

Результаты взаимодействия представлены в таблице:

Добавляемый лекарственный препарат	**Концентрация добавляемого лекарственного препарата[a]**	**Концентрация топирамата[a]**
Амитриптилин	увеличение C_{max} и AUC метаболита (нортриптилина) на 20 %	не исследовалось
Дигидроэрготармин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31 %	не исследовалось
Пропранолол	увеличение C_{max} для 4-гидроксипропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	увеличение C_{max} на 9 и 16 %, увеличение AUC на 9 и 17 %, соответственно (для пропранола 40 и 80 мг каждые 12 ч)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и дезацетилдилтиазема на 18 % и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

[a] выражена в % от значений C_{max} и AUC при монотерапии

↔ — отсутствие изменений C_{max} и AUC (≤15 % от исходных данных)

[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

Противоэпилептические препараты, включая топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков.

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 топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена топирамата, 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. Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у пациентов с нормальной функцией почек.

Схема подбора дозы топирамата должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у пациентов с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

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.

Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, включая топирамат, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний.

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). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании у пациента с биполярным расстройством, получавшего топирамат.

Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей 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.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке, 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), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении топирамата 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 вторичная закрытоугольная глаукома

При применении топирамата 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, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного

яблока, повышение внутриглазного давления. Может наблюдаться мидриаз. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов 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 прекращение приема топирамата, 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 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

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме 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 любом периоде 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, эпилептиче-

ский статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов), могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат - снижающий эффект топирамата.

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 детей и у взрослых.

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, дыхание Куссмауля, 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 связано с 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.

Усиленное питание

Если пациент теряет массу тела при лечении топираматом, необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Топирамат действует на ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение, нарушение зрения и другие симптомы. Он также может вызывать нарушение зрения. В связи с этим, в период лечения топираматом рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автомобилем и др. движущимися механизмами (особенно в период, пока не будет установлена реакция пациента на препарат).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг или 100 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банке или флаконе из полимерных материалов.

Каждую банку или флакон, или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

АО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: 107023, г. Москва, Барабанный пер., д. 3.

Адрес производства: 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; 21-34-71.

Юридическое лицо, на имя которого выдано Регистрационное удостоверение:

АО «ВЕРОФАРМ»

Адрес принятия претензий: 308013, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14.

Тел.: (4722) 21-32-26; 21-34-71.

Начальник Управления по клиническим исследованиям
и регуляторной деятельности
АО «ВЕРОФАРМ» Н.В. Соломахина

