МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001352/08- 030818
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топсавер

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Топсавер

Международное непатентованное наименование: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка ***25 мг*** содержит: *активное вещество* топирамат 25,000 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 23,000 мг, крахмал прежелатинизированный 7,200 мг, крахмал частично прежелатинизированный 0,800 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,800 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 2,400 мг, магния стеарат 0,800 мг; *оболочка*: гипромеллоза 1,272 мг, полисорбат-80 0,060 мг, тальк 0,780 мг, титана диоксид (Е171) 0,288 мг.

1 таблетка ***50 мг*** содержит: *активное вещество* топирамат 50,000 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 46,000 мг, крахмал прежелатинизированный 14,400 мг, крахмал частично прежелатинизированный 1,600 мг, целлюлоза микрокристаллическая 41,600 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 4,800 мг, магния стеарат 1,600 мг; *оболочка*: гипромеллоза 2,544 мг, полисорбат-80 0,120 мг, тальк 1,560 мг, титана диоксид (Е171) 0,547 мг, железа оксид желтый (Е172) 0,029 мг.

1 таблетка ***100 мг*** содержит: *активное вещество* топирамат 100,000 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 92,000 мг, крахмал прежелатинизированный 28,800 мг, крахмал частично прежелатинизированный 3,200 мг, целлюлоза микрокристаллическая 83,200 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 9,600 мг, магния стеарат 3,200 мг; *оболочка*: гипромеллоза 5,088 мг, полисорбат-80 0,240 мг, тальк 3,120 мг, титана диоксид (Е171) 0,922 мг, железа оксид желтый (Е172) 0,230 мг.

1 таблетка ***200 мг*** содержит: *активное вещество* топирамат 200,000 мг; *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 184,000 мг, крахмал прежелатинизированный 57,600 мг, крахмал частично прежелатинизированный 6,400 мг, целлюлоза микрокристаллическая 166,400 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 19,200 мг, магния стеарат 6,400 мг; *оболочка*: гипромеллоза 10,176 мг, полисорбат-80 0,480 мг, тальк 6,240 мг, титана диоксид (Е171) 2,035 мг, железа оксид красный (Е172) 0,269 мг.

Описание

Таблетки 25 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой “ТО” на одной стороне и “25” - на другой.

Таблетки 50 мг: светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой “ТО” на одной стороне и “50” - на другой.

Таблетки 100 мг: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой “ТО” на одной стороне и “100” - на другой.

Таблетки 200 мг: серовато-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с маркировкой “ТО” на одной стороне и “200” - на другой.

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 гамма-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 (альфа-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 приема 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, наблюдае-

мых 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 постоянным, 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 или другой дозировки препарата Топсавер. 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, также 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 лет с эпилепсией (в том числе 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

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 3-х лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

Почечная или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз (в том числе в прошлом или семейном анамнезе), гиперкальциурия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат применялся для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Топирамат проникает через плаценту и определялся в схожих концентрациях в пуповине и материнской крови. Данные регистра беременностей Великобритании и США 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 американского реестра беременностей продемонстрировали, что на фоне монотерапии топираматом частота врожденных пороков развития была в 3 раза больше (4,3%) по сравнению с контрольной группой пациенток, не принимавшей противоэпилептические препараты (1,4%).

Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Тератогенный эффект наблюдался при применении топирамата в любых дозах.

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 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.

Период грудного вскармливания

Ограниченное число наблюдений за пациентками позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. У новорожденных/грудных младенцев, находящихся на грудном вскармливании, матери которых принимали топирамат, наблюдались диарея, сонливость, раздражительность и неадекватное увеличение веса.

Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращения приема препарата.

Фертильность

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, проглатывая таблетку целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи. Для оптимального контроля припадков рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим увеличением до эффективной дозы.

Монотерапия эпилепсии

Взрослые: лечение начинают с 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в сутки в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемая начальная доза топирамата для монотерапии у взрослых с впервые установленной эпилепсией составляет 100 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза - 500 мг в сутки. Эти дозы рекомендованы для всех взрослых, включая пожилых с нормальной функцией почек.

Дети старше 3 лет: лечение начинают с дозы 0,5-1 мг/кг массы тела на ночь на протяжении 1 недели. Затем дозу повышают на 0,5-1 мг/кг/сутки на протяжении 1-2 недель, кратность приема - 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемый диапазон доз

3-6 мг/кг массы тела. Детям с недавно установленными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

В составе комплексной терапии эпилепсии

Взрослые: минимальная эффективная доза 200 мг в сутки. Обычная суточная доза 200-400 мг (за 2 приема). Лечение начинают с 25-50 мг ежедневно на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в сутки в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Эти дозы рекомендованы для всех взрослых, включая пожилых с нормальной функцией почек.

Дети старше 3-х лет: рекомендуемая суточная доза составляет 5-9 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема. Лечение начинают с дозы 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 1-3 мг/кг/сутки в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день, до достижения оптимального клинического эффекта.

Профилактика мигрени

Рекомендуемая общая суточная доза 100 мг в 2 приема. Начинают лечение с дозы 25 мг или меньше перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают на 25 мг в сутки с интервалом в 1 неделю. При непереносимости такого режима дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы времени. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе 50 мг в сутки. Применение суточной дозы более 200 мг в сутки не изучалось.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с умеренной (КК менее 70 мл/мин) и тяжелой (КК менее 30 мл/мин) степенью почечной недостаточности рекомендуемая начальная доза должна быть уменьшена в 2 раза, а увеличивать ее следует на меньшую величину или через большие интервалы времени. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. Следует иметь в виду, что достижение равновесной концентрации потребует большего количества времени и составит от 10 до 15 дней после каждого увеличения дозы топирамата.

Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе

Поскольку топирамат может быть удален посредством гемодиализа, то в дни его проведения суточная доза топирамата должна быть увеличена на 50%. Дополнительная доза делится на 2 части и вводится перед началом гемодиализа и после его окончания. Дополнительная доза может отличаться в зависимости от характеристик диализа и используемого оборудования. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта.

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует принимать с осторожностью под контролем врача из-за сниженного клиренса топирамата.

Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется

Побочное действие

Частота развития нежелательных реакций в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяется 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 единичные случаи; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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, понижение аппетита, брадифрения, депрессия, нарушение экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и уменьшение массы тела.

Инфекции и инвазии: очень часто - назофарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто - лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия; редко - нейтропения.

Со стороны иммунной системы: часто - повышенная чувствительность; частота неизвестна - аллергический отек.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия, снижение аппетита; нечасто - метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, жажда; редко - гиперхлоремический ацидоз.

Со стороны психики: очень часто - депрессия; часто - брадифрения, бессонница, нарушение экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, нарушение настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто - суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, галлюцинации слуховые, галлюцинации зрительные, апатия, затрудненная речь, нарушение сна, аффективная лабильность, беспокойство, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощенный аффект, патологическое мышление, снижение либидо, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, раннее утреннее пробуждение, приподнятое настроение; ред-

ко - мания, панические расстройства, чувство отчаяния, гипомания.

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

Со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто - нарушение аккомодации, блефароспазм, миопия, слезотечение, мидриаз, светобоязнь, сухость слизистой оболочки глаз, необычные ощущения в глазах, фотопсия, пресбиопия, скотома, уменьшение остроты зрения; редко - односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение пространственного зрительного восприятия, мерцательная скотома, отек век, амблиопия, ночная слепота; частота неизвестна - закрытоугольная глаукома, нарушение движения глазных яблок, макулопатия, отек конъюнктивы.

Со стороны органа слуха: часто - боль в ушах, звон в ушах, вертиго; нечасто - глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха.

Со стороны сердца: нечасто - брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудистой системы: нечасто - артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы» крови, редко - феномен Рейно.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, диарея; часто - запор, боль в эпигастральной области, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, боль

и дискомфорт в животе, дискомфорт в области желудка, парестезии в ротовой полости, гастрит, рвота; нечасто - панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, гипестезии в ротовой полости, чувствительность в области живота, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боль в ротовой полости, гиперсекреция слюнных желез, дискомфорт в эпигастральной области.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги, мышечная слабость, артралгия, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки; нечасто - припухлость суставов, костно-мышечная скованность, боль в боку, мышечная усталость; редко - дискомфорт в конечностях.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто - нефролитиаз, дизурия, полакиурия; нечасто - конкременты в моче, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко - конкременты мочеточника, почечно-канальцевый ацидоз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь, алопеция, кожный зуд; нечасто - ангидроз, гипестезия кожи лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, аллергический дерматит, нарушение пигментации кожи, припухлость лица; редко - полиморфная эритема, периорбитальный отек, изменение запаха кожи, локализованная крапивница, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз.

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

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - уменьшение массы тела; часто - увеличение массы тела; нечасто - аномальный результат теста «тандем походка», повышение активности «печеночных» ферментов, кристаллурия; редко - уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Общие расстройства: очень часто - усталость; часто - астения, беспокойство, раздражительность, повышение температуры тела, нарушение походки, плохое самочувствие; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром, медлительность, ощущение опьянения, нервозность, похолодание конечностей; редко - отек лица, кальциноз.

Нарушение социального функционирования: нечасто - нарушение способности к обучению, у беременных женщин - задержка внутриутробного развития плода и врожденные пороки развития.

Особые группы

Дети

Нежелательные реакции, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, 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, нарушения походки.

Нежелательные реакции, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Симптомы: судороги, сонливость, нарушения речи, нарушение зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, вялость, ступор, снижение артериального давления, боль в животе, головокружение, ажитация и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки при применении комбинации нескольких лекарственных препаратов, включая топирамат.

Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»).

Лечение при острой передозировке: если незадолго перед этим пациент принимал пищу, необходимо сразу же 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 повышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние топирамата на другие ПЭП

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (*фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон*) не оказывает влияния на их концентрацию в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с тем, что топирамат ингибирует специфический полиморфный изофермент CYP2C19 системы цитохрома P450. Поэтому у каждого пациента, который принимает фе-

нитоин и 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 (Css) последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе лечения и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) Css топирамата не изменялась.

Влияние других ПЭП на топирамат

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения топирамата может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижении необходимого клинического эффекта.

Добавление или отмена *вальпроевой кислоты* не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы. Результаты этих взаимодействий представлены в таблице №1.

Таблица №1. Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация топирамата
Фенитоин	↔/ ↑	↓
Карбамазепин	↔	↓
Вальпроевая кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ - отсутствие эффекта;

↑ - повышение концентрации у отдельных пациентов;

↓ - снижение концентрации в плазме;

НИ - не исследовалось.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) однократной дозы *дигоксина* уменьшалась на 12% при одновременном приеме с топираматом. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна.

Средства, угнетающие ЦНС

Нет данных об одновременном применении топирамата и приеме *алкоголя* или применении *других лекарственных препаратов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС).* Не рекомендуется комбинация топирамата и препаратов, угнетающих ЦНС.

Зверобой продырявленный

При одновременном применении топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме может снижаться и, как следствие, эффективность препарата может понизиться. Клинических исследований взаимодействия топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.

Пероральные контрацептивы

В исследовании лекарственного взаимодействия топирамата с *пероральными контрацептивами*, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50-800 мг в сутки не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг в сутки - на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200-800 мг в сутки. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Возможное снижение эффективности пероральных контрацептивов и повышение риска развития прорывных маточных кровотечений должно учитываться у пациенток, принимающих топирамат. Пациенток, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо предупредить о необходимости сообщать врачу о любых изменениях сроков и характере менструаций. Эффективность пероральных контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии ациклических кровотечений.

Литий

У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC *лития* на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с биполярным аффективным расстройством 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

При одновременном применении *рисперидона* с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным аффективным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки 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 системного воздействия

рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимым, и это взаимодействие не имеет значимого клинического эффекта.

Гидрохлоротиазид

Лекарственное взаимодействие *гидрохлоротиазида* (25 мг) и топирамата (96 мг) оценивалось на здоровых добровольцах. Результаты исследований показали, что в этом случае максимальная концентрация (C_{max}) топирамата увеличивается на 27% и AUC топирамата - на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата может потребоваться коррекция дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом.

Метформин

При одновременном приеме топирамата и *метформина* происходит увеличение C_{max} и AUC метформина на 18 и 25% соответственно, тогда как клиренс метформина снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения C_{max} 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 не ясна. В случае применения или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно мониторировать течение сахарного диабета.

Пиоглитазон

При одновременном применении *пиоглитазона* и топирамата было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15%, без изменения C_{max} пиоглитазона. Эти изменения не были статистически значимыми. Также для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение C_{max} и AUC на 13 и 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и C_{max} и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. В случае одновременного применения топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать течение сахарного диабета.

Глибенкламид

При применении *глибенкламида* (5 мг в сутки) изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также была снижена системная экспозиция - 4-транс-гидроксиглибенкламида и 3-цис-гидроксиглибенкламида на 13 и 15% соответственно. Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. В случае одновременного применения топирамата и глибенкламида следует тщательно контролировать течение сахарного диабета.

Другие препараты, предрасполагающие к нефролитиазу

Одновременное применение топирамата *с другими препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу,* может повышать риск образования камней в почках.

Вальпроевая кислота

Одновременное 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»). Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена.

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 после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия представлены в таблице №2.

Таблица №2. Результаты дополнительных исследований взаимодействия между топираматом и различными лекарственными препаратами (ЛП).

ЛП	Концентрация ЛП[a]	Концентрация топирамата[a]
Амитриптилин	увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20%	НИ
Дигидроэрготамин (перорально и п/к)	↔	↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	НИ
Пропранолол	увеличение C_{max} для 4-ОН пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение C_{max} на 9%, увеличение AUC на 16% (пропранолол 80 мг)
Суматриптан (перорально и п/к)	↔	НИ
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% (топирамат 50 мг)[b]	↔

[a] выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии;

↔ - отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (до 15% от исходных данных);

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

НИ - не исследовалось.

Особые указания

ПЭП, включая препарат Топсавер, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических испытаниях дозы топирамата уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии, у детей топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топсавер, то рекомендуется проводить ее под контролем врача.

Как и при терапии другими противосудорожными средствами, в начале применения топирамата может увеличиться частота припадков или могут возникнуть припадки нового вида. Эти явления могут быть обусловлены передозировкой, снижением концентрации одновременно применяемых лекарственных препаратов, прогрессированием заболевания или парадоксальной реакцией. Основным путем выведения топирамата и его метаболитов в неизмененном виде является экскреция почками. Скорость выведения почками зависит от функции почек и не зависит от возраста.

Пациентам с умеренно и сильно выраженными нарушениями функции почек может понадобиться 10-15 дней для достижения равновесной концентрации в сыворотке в отличие от 4-8 дней для пациентов с нормальной функцией почек. Как и у всех пациентов, постепенное увеличение дозы должно осуществляться в соответствии с клиническими результатами (такими как контроль припадков, частота побочных эффектов), учитывая, что пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться

больше времени для достижения стабильного состояния после каждой дозы.

Нефролитиаз

При терапии препаратом Топсавер очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости для снижения риска развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Олигогидроз

Олигогидроз и повышение температуры тела при лечении препаратом Топсавер могут развиваться у детей, подвергшихся воздействию высокой температуры окружающей среды.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топсавер пациентам с нарушением функции почек (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.

Расстройство настроения, депрессия

Лечение препаратом Топсавер может сопровождаться изменением настроения и депрессией.

Суицидальные попытки

Мета-анализ рандомизированного плацебо-контролируемого исследования топирамата показал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения, механизм развития которых не известен. Имеющиеся данные не позволяют исключить связь с применением топирамата.

При проведении двойных слепых клинических исследований с применением топирамата по утвержденным и исследуемым показаниям суицидальные попытки возникали у 0,5% пациентов (46 из 8652 пациентов), что почти в 3 раза выше, чем у пациентов в группе, получающих плацебо (0,2% (8 из 4045 пациентов)).

Необходимо предупреждать пациентов, а также людей, ухаживающих за ними, и воспитателей внимательно следить за появлением признаков суицидальных мыслей и немедленно сообщать врачу об этих состояниях.

У пациентов с нарушениями функции печени препарат Топсавер следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса топирамата.

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

При применении препарата Топсавер может развиться острая миопия с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут сопровождаться снижением остроты зрения и/или болью в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления, а также может наблюдаться мидриаз. Этот симптомокомплекс может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы могут проявиться через 1 месяц после начала лечения. 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 симптомокомплекса, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечащий врач, если это возможно, должен прекратить прием топирамата и принять соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно этого достаточно, чтобы внутриглазное давление нормализовалось. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

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 препарата Топсавер может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев снижение концентрации гидрокарбонатов происходило в начале лечения, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения. При применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в сутки и у детей в дозе около 6 мг/кг/сутки снижение концентрации гидрокарбонатов обычно слабое или умеренное (среднее значение составляет 4 ммоль/л).

В редких случаях у пациентов отмечается концентрация гидрокарбонатов менее 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.

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Влияние топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у детей и взрослых.

При лечении препаратом Топсавер рекомендуется проводить исследование концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении признаков метаболического ацидоза, таких как дыхание Куссмауля, одышки, потери аппетита, тошноты, рвоты, быстрой утомляемости, тахикардии или аритмии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения топираматом.

Препарат Топсавер следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих факторы риска развития метаболического ацидоза.

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без нее (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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

Нарушение когнитивных функций

Причиной нарушений когнитивных функций при эпилепсии могут быть как само заболевание, так и проводимая терапия ПЭП. Описаны случаи ухудшения когнитивных функций у взрослых, при которых требовалось снижение дозы или прекращение лечения топираматом. Влияние топирамата на когнитивные функции у детей изучено недостаточно.

Усиленное питание

При длительном применении препарата Топсавер возможно снижение массы тела, особенно у детей в период интенсивного роста. При стойком снижении массы тела следует рекомендовать пациенту усиленное питание. При неэффективности этой меры следует рассмотреть вопрос об изменении режима дозирования.

У 0,4% пациентов, принимавших топирамат, наблюдалась гипокалиемия, определяемая как снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л.

Применение препарата Топсавер при острых приступах мигрени не изучено.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

Топирамат может вызывать задержку внутриутробного развития плода (малый вес и низкий рост для гестационного возраста при рождении) при беременности. Данные американского реестра беременностей продемонстрировали, что на фоне монотерапии топираматом частота врожденных пороков развития была в 3 раза больше (4,3%), чем в контрольной группе пациенток, не принимающих ПЭП (1,4%). У женщин детородного возраста перед назначением топирамата необходимо провести тест на беременность и рекомендовать надежные методы контрацепции. Пациентка должна быть информирована о рисках, связанных с применением препарата во время беременности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных функций, в связи с тем, что препарат Топсавер оказывает влияние на нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение, а также может вызвать нарушение зрения.

Форма выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг

По 14 таблеток в блистер из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки 200 мг

По 7 таблеток в блистер из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг (при упаковке на территории РФ)

По 14 таблеток в блистер из ориентированного полиамида/алюминиевой фольги/ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия

Производитель:

Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Упаковщик и выпускающий контроль качества в РФ:

ООО «Тева», Россия

Ярославская обл., г. Ярославль, ул. 1-я Технологическая, д. 20

тел.: (4852) 77-21-36/37

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Менеджер по регистрации 

А.И. Пантюшина