

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Топирамат, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Топирамат, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Топирамат, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Топирамат, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: топирамат.

Топирамат, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг топирамата.

Топирамат, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг топирамата.

Топирамат, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг топирамата.

Топирамат, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг топирамата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Топирамат, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета.

На разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Топирамат, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета.

На разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Топирамат, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета.

На разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Топирамат, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета. На разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

Взрослые

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

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами:

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 (100) мг и принимать ее в два 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 Топирамат не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболеваний почек (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

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 Топирамат можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 мг 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 25 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.

Мигрень

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

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

Дети

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

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 3 лет

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

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Монотерапия: дети старше 3 лет

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 интервалы 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/сут. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы. Рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы.

Гемодиализ

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

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Способ применения

Внутрь, проглатывая таблетку целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к топирамату и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- как средство профилактики приступов мигрени в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- почечная и печеночная недостаточность;
- нефроуролитиаз (в т. ч. в прошлом и в семейном анамнезе);
- гиперкальциурия.

Особые указания

Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, 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 препарата Топирамат, 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 потребоваться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у пациентов с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т. е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у пациентов с нарушением функции почек для установления

стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может потребоваться более продолжительное время.

Олигогидроз

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 возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний.

Мета-анализ показал увеличение рисков появления суицидальных явлений на 0,43 % на фоне приема противоэпилептических средств по сравнению с 0,24 % пациентов, получавших плацебо.

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 биполярного расстройства у пациента, 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.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, принимавших топирамат, были зарегистрированы тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. раздел 4.8). Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, одновременно

принимавших другие лекарственные препараты, связь которых с развитием ССД и ТЭН известна. Несколько случаев были зарегистрированы у пациентов, получавших топирамат в качестве монотерапии. Рекомендуется информировать пациентов о возможных симптомах тяжелых кожных реакций. При подозрении на развитие ССД или ТЭН прием препарата Топирамат должен быть прекращен.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, в особенности с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке или 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 (см. подраздел «Особые указания» – Метаболический ацидоз). Ни один из этих факторов не определяет формирование камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топирамат пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 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, прекращают прием препарата, как только лечащий врач сочтет это возможным, и принимают

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. 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 проявляться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в сутки и около 6 мг/кг в сутки – при применении в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов), могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата.

Хронический, не леченный метаболический ацидоз может увеличить риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. подраздел «Особые указания» – Нефролитиаз).

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Эффект топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у взрослых. Было проведено однолетнее открытое исследование среди пациентов детского возраста с недавно диагностированной или впервые выявленной

эпилепсией для оценки влияния топирамата в сравнении с левитирацетамом на рост, развитие и минерализацию костей. Продолжающийся рост наблюдался в обеих группах лечения, но в группе, принимавшей топирамат, наблюдалось статистически значимое снижение среднегодового изменения массы тела и минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой, принимавшей левитирацетам. Аналогичная тенденция также наблюдалась для роста и скорости роста, но не была статистически значимой. Изменения, связанные с ростом, не были ни клинически значимыми, ни приводящими к отмене или приостановке лечения. Нельзя исключать и другие сопутствующие факторы.

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

Нарушение когнитивных функций

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

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без нее (см. раздел 4.8). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел 4.5). Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить уровень аммиака в крови.

Женщины детородного возраста

Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. Перед началом лечения топираматом женщинам с сохраненным детородным потенциалом следует провести тест на беременность и использовать высокоэффективные методы контрацепции. Пациентка должна быть полностью проинформирована о рисках, связанных с применением топирамата во время беременности (см. раздел 4.6). Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если топирамат применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске 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 (см. разделы 4.3, 4.5).

Усиленное питание

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

Вспомогательные вещества

Препарат Топирамат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их C_{ss} в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (изофермента

СYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на C_{ss} последнего при дозах топирамата 100-400 мг/сут. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) C_{ss} топирамата не изменялась. Топирамат ингибирует изофермент системы цитохрома P450 (изофермент CYP2C19), в связи с чем может взаимодействовать с его субстратом (диазепамом, имипрамином, моклобемидом, прогуанилом, омепразолом).

Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения топираматом может потребовать изменение дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы препарата. Результаты этих взаимодействий суммированы в нижеприведенной таблице.

Добавляемый ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация
Фенитоин	1**	~ (48 %)
Карбамазепин	1	~ (40 %)
Вальпроевая кислота	1	1
Фенобарбитал	1	НИ
Примидон	1	НИ

1 - Отсутствие эффекта.

** - Повышение концентрации у единичных пациентов.

~ - Снижение концентрации в плазме.

НИ - Не исследовалась.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

В исследовании с использованием однократной дозы AUC (площадь под кривой «концентрация-доза») дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения неясна. При назначении

или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторингованию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС)

В рамках клинических исследований последствия одновременного приема топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Не рекомендуется принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Зверобой продырявленный

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

Пероральные контрацептивы

В исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50-800 мг в день не оказывал существенного 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 неясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у пациентов, 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

У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У пациентов с маниакально-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.

Рisperидон

Исследования лекарственного взаимодействия при однократном и многократном приеме топирамата здоровыми добровольцами и пациентами с биполярным расстройством дали одинаковые результаты. При одновременном приеме топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг/сут AUC рisperидона, принимаемого в дозах 1-6 мг/сут, снижается, соответственно, на 16 и 33 %. При этом фармакокинетика 9-гидроксириперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (риперидона и 9-гидроксириперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рisperидона/9-гидроксириперидона и топирамата не было клинически значимо и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12 часов). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации в плазме (C_{max}) топирамата на 27 % и AUC топирамата на 29 %. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекцию дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. Клинические исследования показали уменьшение в сыворотке крови калия после приема топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более значительным при совместном приеме гидрохлоротиазида с топираматом.

Метформин

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах, 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 одновременном применении с топираматом снижался на 20 %. Топирамат никак не влиял на TC_{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 неясна. В случае добавления или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние пациентов для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон

Лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15 % без изменения $C_{\max}$ препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение $C_{\max}$ и AUC на 13 % и на 16 % соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и $C_{\max}$ и AUC на 60 %. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременном применении пациентами топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациентов для оценки течения сахарного диабета.

Глибенкламид

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) у пациентов с сахарным диабетом типа II. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция – 4-транс-гидроксиглибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно, на 13 % и 15 %). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты

Одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитолазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения топираматом следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитолазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитолазу.

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 4.4, подраздел «Особые указания» и раздел 4.8). Эта неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием. При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °C) 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.

Антикоагулянтные средства, антагонисты витамина К

Одновременное применение с антикоагулянтными средствами, антагонистами витамина К может приводить к уменьшению МНО (Международного нормализованного отношения). Во время терапии топираматом рекомендуется чаще проводить коагуляционные тесты.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия

Для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований. Результаты этих взаимодействий суммированы в нижеприведенной таблице.

Добавляемое лекарственное средство (ЛС)	Концентрация добавляемого ЛС*	Концентрация топирамата*
Амитриптилин	Увеличение $C_{\max}$ и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и п/к)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение $C_{\max}$ для 4-ОН пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	Увеличение $C_{\max}$ на 9 % и 16 %; AUC на 9 % и 17 % для пропранолола 40 и 80 мг каждые 12 ч соответственно
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и дезацетилдилтиазема на 18 %; ↔ для N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔

Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)**	↔
------------	---	---

* - Выражена в % от значений $C_{\max}$ в плазме крови и AUC при монотерапии.

↔ -Отсутствие изменений $C_{\max}$ в плазме крови и AUC (< 15 % от исходных данных).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс, кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер. Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета регистра беременностей свидетельствуют, что у младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение I триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма) и нарушений развития нервной системы (например, расстройства аутистического спектра и умственная отсталость). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии. Данные одного из 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. Риск наблюдался при приеме всех доз и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные 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 перцентилья с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ была среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

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

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

Женщинам с сохраненным детородным потенциалом следует проконсультироваться с лечащим врачом. Если женщина планирует беременность, рекомендуется пересмотреть необходимость лечения ПЭП. У женщин, проходящих лечение от эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения терапии ПЭП, так как это может привести к прорывным припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку терапия несколькими ПЭП может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от сопутствующих ПЭП. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности

лечения. Если топирамат применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Лактация

Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Топирамат действует на ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызывать нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для пациентов, управляющих автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция пациента на препарат. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота которых была более 5 % и превышала таковую в группе плацебо по крайней мере для одного из показателей в ходе контролируемых клинических исследований топирамата) являются: анорексия, понижение аппетита, замедленное мышление, депрессия, нарушение экспрессивной речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение,

дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и понижение массы тела.

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия;

Нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия;

Редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность;

Частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения 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 экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения;

Нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций, патологическое мышление, аноргазмия, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение;

Редко: чувство безысходности*, мания, паническое расстройство, гипомания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, головокружение, парестезии;

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, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение «мурашек» по телу;

Редко: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, эссенциальный тремор, аносмия, акинезия, отсутствие реакции на раздражители.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: диплопия, нечеткость зрения, нарушение зрения;

Нечасто: уменьшение остроты зрения, скотома, миопия*, странные ощущения в глазах*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия;

Редко: переходящая слепота, односторонняя слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия;

Частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, нарушения подвижности глаза*, макулопатия*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: боль в ухе, звон в ушах, вертиго;

Нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ухе, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, «горячие» приливы;

Редко: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка, кашель*, ринорея, заложенность носа, носовое кровотечение;

Нечасто: дисфония, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, диарея;

Часто: рвота, запор, боль в эпигастральной области, диспепсия, сухость во рту, боль в животе, гастрит, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, 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, глоссодиния, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, алопеция, зуд;

Нечасто: ангидроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица, синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, параорбитальный отек*, локализованная крапивница;

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке;

Нечасто: боли в боку, припухлость суставов*, скованность мышц, усталость в мышцах;

Редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нефролитиаз, дизурия, поллакиурия;

Нечасто: обострение мочекаменной болезни (камни в почках), недержание мочи при напряжении, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек;

Редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечно-канальцевый ацидоз*;

Очень редко: нефрокальциноз*.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: усталость;

Часто: повышенная температура тела, астения, раздражительность, нарушения походки, плохое самочувствие;

Нечасто: гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства;

Редко: отек лица.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: снижение массы тела;

Часто: увеличение массы тела*;

Нечасто: кристаллурия, аномальный результат теста «тандемной походки», лейкопения, повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови;

Редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Социальные обстоятельства

Нечасто: нарушение способности к обучению.

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

Особые группы пациентов

Дети

Ниже приведен список нежелательных реакций, 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, поведенческие нарушения, 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.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации движений, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что привело к коме, продолжавшейся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня симптомы передозировки разрешились.

Лечение

В случае передозировки прием препарата Топирамат следует прекратить, назначив симптоматическую поддерживающую терапию до тех пор, пока клиническая токсичность не будет снижена или устранена. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противозепилептические средства; другие противозепилептические средства.

Код АТХ: N03AX11

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфаматзамещенных 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 т. ч. 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 до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Его биодоступность составляет 81 %. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. После приема внутрь 100 мг топирамата $C_{\max}$ 1,5 мг/мин достигается в течение 2-3 часов.

Распределение

С белками плазмы связывается 13-17 % топирамата. После однократного приема в дозе до 1200 мг средний объем распределения (V_d) составляет 0,55-0,8 л/кг. Величина V_d 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.

Биотрансформация

После приема внутрь метаболизируется около 20 % от принятой дозы. Однако у пациентов, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые являются индукторами микросомальных ферментов печени, метаболизм топирамата повышается до 50 %. Из плазмы, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов, образующихся путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования.

Элиминация

Основным путем выведения неизмененного топирамата (70 %) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс топирамата составляет 20-30 мл/мин. Топирамат обладает низкой межиндивидуальной вариабельностью плазменных концентраций. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а 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 потребоваться от 4 до 8 дней. Величина $C_{\max}$ 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 $T_{1/2}$ топирамата из плазмы в среднем составил 21 час.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается ($КК \leq 70$ мл/мин), как следствие возможно повышение равновесной концентрации (C_{ss}) 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 плазме. 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. При коррекции дозы следует принимать во внимание:

- продолжительность гемодиализа;
- величину клиренса используемой системы гемодиализа;
- эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Пациенты с нарушениями функции печени

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.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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 C_{ss} в плазме возрастает пропорционально повышению дозы. Следует учитывать тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а его $T_{1/2}$ 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Маннитол
- Целлюлоза микrokристаллическая (МКЦ-101)
- Крахмал прежелатинизированный
- Кроскармеллоза натрия
- Магния стеарат
- Кремния диоксид коллоидный

Состав оболочки:

- Поливиниловый спирт
- Макрогол-4000
- Титана диоксид
- Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 7, 10, 14, 15, 25, 28, 30 или 60 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Топирамат доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.