

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

Топирамат-АЛСИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: топирамат

Топирамат-АЛСИ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (E110).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого или желтого со слабым оранжевым оттенком цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Эпилепсия

В качестве средства монотерапии

- у взрослых пациентов с эпилепсией, в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией;
- и детей от 3 до 18 лет с эпилепсией, в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией.

В составе комплексной терапии

- у взрослых пациентов с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто;
- у детей от 3 до 18 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

Общие рекомендации

Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы и постепенно повышать ее до эффективной. При подборе дозы и темпах ее увеличения следует руководствоваться клинической реакцией пациента.

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

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым пациентам может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25–50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 мг (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-АЛСИ не обязательно контролировать его концентрацию в плазме крови. Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел 4.4.).

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 3-х лет

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

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Монотерапия: общие положения

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противосудорожные препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов (ПЭП) 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 топирамата можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топирамат-АЛСИ перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг.

Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, без заболеваний почек.

Монотерапия: дети

Детям в возрасте старше 3 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 0,5–1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 3 лет составляет 100–400 мг/сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Мигрень

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг, принимаемая в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать

по 25 мг препарата Топирамат-АЛСИ перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такого режима повышения дозы, то можно увеличить интервалы между увеличениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 крови при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу топирамата, 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к топирамату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Детский возраст до 3-х лет;
- Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано 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

Следует применять с осторожностью при печеночной или почечной недостаточности, нефроуролитиазе (в том числе в прошлом или семейном анамнезе), гиперкальциурии.

Особые указания

Следует учитывать, что при приеме препарата увеличивается риск развития депрессии и суицидального синдрома. Снижать дозу или отменять топирамат следует постепенно, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты припадков. По данным клинических исследований дозы уменьшали на 50–100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25–50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2–8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена топирамата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

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

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

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 понадобиться более продолжительное время.

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

Расстройства настроения/депрессия

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

Суицидальные попытки

При применении противозепилептических средств, включая топирамат, увеличивается риск появления 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 противозепилептических средств, по сравнению с 0,24 % у 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 пациентов 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 топирамата 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, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются: нефролитиаз в анамнезе (в т. ч. в семейном) и гиперкальциурия (см. раздел 4.4. «Метаболический ацидоз и его последствия»). Ни один из

этих факторов не определяет формирования камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Миопия и синдром вторичной закрытоугольной глаукомы

При применении топирамата описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое снижение остроты зрения и/или боль в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления. Может наблюдаться мидриаз. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечение включает прекращение приема топирамата, как только лечащий врач сочтет это возможным, и соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения. При назначении топирамата пациентам с заболеваниями глаз в анамнезе необходимо оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Дефекты поля зрения

Дефекты поля зрения наблюдались у пациентов, принимающих топирамат, независимо от наличия у них повышенного внутриглазного давления. В ходе клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер, и дефекты поля зрения исчезали

после отмены терапии топираматом. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз и его последствия

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

Хронический нелеченый метаболический ацидоз может увеличивать риск нефролитиаза или нефрокальциноза.

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Эффект топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у взрослых. Было проведено однолетнее открытое исследование среди пациентов детского возраста с недавно диагностированной или впервые выявленной эпилепсией для оценки влияния топирамата, в сравнении с леветирацетамом, на рост, развитие и минерализацию костей. Продолжающийся рост наблюдался в обеих группах лечения, но в группе, принимавшей топирамат, наблюдалось статистически значимое снижение среднегодового изменения массы тела и минеральной плотности костной ткани, по сравнению с группой, принимавшей леветирацетам. Аналогичная тенденция также наблюдалась для роста и его скорости, 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, связанный с использованием противоэпилептических препаратов.

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.).

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. и 4.5.).

Усиленное питание

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

Вспомогательные веществ

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Препарат содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Дети

Применение топирамата противопоказано детям младше 3 лет.

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.

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз, который может приводить к замедлению роста.

Данные по влиянию топирамата на когнитивные функции у детей недостаточны, и его эффекты требуют дальнейшего изучения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (CYP2C19). Поэтому каждому пациенту, который принимает фенитоин, и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме крови.

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

Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

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

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

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

↔ = отсутствие эффекта;

** = повышение концентрации у единичных пациентов;

↓ = снижение концентрации в плазме;

НИ = не исследовалась;

ПЭП = противоэпилептический препарат.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

В исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. 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 совместного введения топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими

функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не 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. Клинические исследования взаимодействия топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного, не проводились.

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 не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиление «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 в сутки. У пациентов с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако, при более высоких дозах (до 600 мг/сутки) AUC лития была повышена на 26 %. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

Рisperидон

Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровыми добровольцами и пациентам с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг в сутки AUC рisperидона, принимаемого в дозах 1–6 мг в сутки, снижается соответственно на 16 % и 33 %. При этом фармакокинетика 9-гидроксириперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика

активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно.

Изменение системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном 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 (C_{max}) топирамата на 27 % и AUC топирамата на 29 %. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата.

Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. Клинические исследования показали уменьшение калия в сыворотке крови 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 назначении с топираматом 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 добавления или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует исследовать состояния пациентов больных сахарным диабетом.

Пиоглитазон

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах 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 исследовать состояния пациентов больных сахарным диабетом.

Глибенкламид

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция – 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида, соответственно на 13 % и 15 %. Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. 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. разделы 4.4. и 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 соотношения). 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 (ЛП) был проведен ряд клинических исследований.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемый лекарственный препарат	Концентрация добавляемого лекарственного препарата ¹	Концентрация топирамата ¹
Амитриптилин	Увеличение C _{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
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 мг и 80 мг каждые 12 ч соответственно
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и дезацетилдилтиазема на 18 % и ↔ для N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 часов) ²	↔

¹ выражена на % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии;

↔ отсутствие изменений максимальной концентрации в плазме крови и AUC (≤15 % от исходных данных);

² 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

Риск, связанный с эпилепсией и другими противоэpileптическими препаратами

Женщинам с сохранным 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.

Риск, связанный с топираматом

Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс и 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, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение первого триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма) и нарушений развития нервной системы (например, расстройства аутистического спектра и умственная отсталость). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии. Данные одного из 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 противоэpileптические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэpileптических 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 противоэpileптических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэpileптические 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 перцентилия с поправкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ больше среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Применение при эпилепсии

Следует рассмотреть альтернативные возможности лечения для женщин с сохраненным детородным потенциалом.

Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 4.5). Пациентку следует предупредить об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и потенциальном риске от применения препарата для плода. Если женщина планирует беременность, рекомендуется до зачатия рассмотреть альтернативные варианты лечения. В случае применения топирамата в первом триместре беременности следует вести тщательный пренатальный мониторинг.

Применение для профилактики приступов мигрени

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.

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 центральную нервную систему 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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 ($< 1/10000$, включая отдельные случаи) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия.

Нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия.

Редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность.

Частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Часто: анорексия, 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, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение, аноргазмия.

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

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: парестезии, сонливость, головокружение.

Часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация.

Нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое

качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение «мурашек» по телу.

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

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения.

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

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

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

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

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, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея.

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

Нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: алоpecia, кожная сыпь, кожный 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.

астота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

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

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

Редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия.

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

Редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечный 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, беспокойство.

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 «тандем-походка», 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, 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.

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 (Росздравнадзор)

Адрес: 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://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Признаки и симптомы передозировки топираматом: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, 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 топираматом может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел 4.4.).

Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20–24 часа. Спустя 3–4 дня состояние пациента вернулось в норму.

Лечение

В случае передозировки прием топирамата 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: противоэпилептические средства; другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX11

Механизм действия

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

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона.

Топирамат повышает активность γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМКА-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМКА-рецепторов; препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-

пропионовая кислота) – рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Распределение

После однократного приёма в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0,55–0,8 л/кг. Величина объема распределения зависит от пола: у 2 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 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.

Элиминация

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 потребоваться 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.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина (КК) ≤ 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 с помощью 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 топирамата. 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 гемодиализе.

Пациенты с нарушением 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.

Лица пожилого возраста

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

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетические параметры топирамата у детей, так же как у взрослых, получающих этот препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, однако, тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а период его полувыведения более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых,

противоэпилептические препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал прежелатинизированный

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Пленочная оболочка:

Опадрай II желтый (85F32830), содержащий:

- поливиниловый спирт
- макрогол (полиэтиленгликоль)
- тальк
- титана диоксид
- краситель хинолиновый желтый алюминиевый лак (E104)
- краситель солнечный закат желтый алюминиевый лак (E110)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 495 787-70-55

Электронная почта: info@alsi.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Топирамат-АЛСИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).