

Состав

действующее вещество: топирамат;

1 таблетка содержит топирамата 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая лактоза моногидрат, крахмал кукурузный; натрия крахмала (тип А); кополивидон; тальк кремния диоксид коллоидный магния стеарат;

покрытие для нанесения оболочки Opadry II White (Топиромакс 25):
полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (Е 171);

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 25 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A X11.

Фармакодинамика

Топирамат относится к классу сульфаматзамещенных моносахаридов. Точный механизм противосудорожной и профилактического действия против мигрени топирамата неизвестен. Выявлено три фармакологические свойства топирамата, которые могут быть связаны с его противоэпилептической эффективностью. Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает частоту активации Габай-рецепторов g-аминобутиратом (ГАБА), а также увеличивает способность ГАБА индуцировать поток ионов хлора в нейроны, что свидетельствует о свойство топирамата усиливать активность этого ингибиторного нейротрансмиттера. Это действие не блокируется флумазенилом, антагонистом бензодиазепина. К тому же, топирамат не увеличивает продолжительности времени, когда ионные каналы открыты, что отличает топирамат от барбитуратов, которые модулируют Габай-рецепторы.

Топирамат может модулировать бензодиазепин-нечувствителен подтип Габай-рецепторов вследствие существенных различий в противоэпилептических свойствах топирамата и бензодиазепинов. Топирамат препятствует способности каината активировать подтип каинат/АМПК (α -амино 3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) глутаматных рецепторов, но не имеет явного влияния на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) среди подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата дозозависимы при концентрации препарата в плазме крови 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 этот фармакологический эффект топирамата значительно уступает ацетазоламиду - известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата нельзя считать основным компонентом его противоэпилептической активности.

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль топирамата по сравнению с другими противоэпилептическими средствами характеризуется длительным периодом полувыведения, линейным характером фармакокинетики, преимущественно почечным клиренсом, отсутствием существенного связывания с белками крови и отсутствием клинически значимых активных метаболитов. Топирамат не является мощным индуктором ферментов, которые метаболизируются лекарственные средства, его можно применять независимо от приема пищи, нет необходимости в мониторинге концентрации топирамата в плазме крови. Известно, что клинические исследования не показали достоверной связи между концентрациями в плазме крови и эффективностью или побочными реакциями.

Всасывание. Топирамат быстро всасывается и эффективно. При пероральном применении 100 мг топирамата здоровым добровольцам средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) 1,5 мкг/мл достигалась в течение 2-3 часов (max). После перорального применения топирамата с радиоактивной меткой и оценки радиоактивности мочи было установлено, что средний уровень всасывания пероральной дозы 100 мг ^{14}C -топирамата составляет не менее 81%. Еда не имеет клинически важного влияния на биодоступность топирамата.

Распределение. С белками плазмы крови связывается 13-17% топирамата. Показано, что участок со слабой способностью связываться с топираматом в/на эритроцитах достигает порога насыщения при концентрациях в плазме крови более 4 мкг/мл. Объем распределения меняется обратно пропорционально дозе. После однократного приема дозы от 100 до 1200 мг значение среднего воображаемого объема распределения составляет 0,80-0,55 л/кг. Величина

объема распределения зависит от пола: у женщин она составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин; данная разница не является клинически важной.

Выведение. Основным путем выведения неизмененного топирамата (не менее 81% от дозы) и его метаболитов у человека есть почки. Около 66% дозы 14C-топирамата выводится в неизмененном виде с мочой в течение 4 дней. При применении 50 мг и 100 мг топирамата 2 раза в сутки средний почечный клиренс составляет около 18 мл/мин и 17 мл/мин соответственно, что свидетельствует про канальцевую реабсорбцию топирамата в почках. Эти данные согласуются с результатами исследований на крысах, которым топирамат применяли одновременно с пробенецидом и наблюдали существенное повышение почечного клиренса топирамата. После перорального применения плазменный клиренс составляет 20-30 мл/мин.

Линейность. Топирамат имеет низкую межсубъектную вариабельность концентраций в плазме крови, поэтому его фармакокинетические свойства являются предсказуемыми. Фармакокинетика топирамата является линейной, клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация-время» увеличивается дозопропорционально после применения доз в диапазоне от 100 мг до 400 мг здоровым добровольцам. У пациентов с нормальной функцией почек равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 4-8 дней. Значение максимальной концентрации после многократного перорального применения 100 мг топирамата 2 раза в сутки здоровым добровольцам составляет 6,76 мкг/мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг 2 раза в сутки средний период полувыведения топирамата из плазмы крови составляет приблизительно 21 час.

Одновременное применение с другими противоэпилептическими лекарственными средствами. Многократное применение топирамата в дозах от 100 до 400 мг 2 раза в сутки одновременно с фенитоином или карбамазепином демонстрирует дозопропорционный рост концентрации топирамата в плазме крови.

Нарушение функции почек. У больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек плазменный и почечный клиренс топирамата снижается ($CL_{CR} \leq 70$ мл/мин). Как следствие, для заданной дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек ожидаются высокие равновесные концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Пациентам с известными нарушениями функции почек может потребоваться больше времени для достижения равновесной концентрации

после приема каждой дозы. Пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется половина от обычной начальной и поддерживающей доз. Топирамат эффективно выводится из плазмы крови путем гемодиализа. Увеличенное время гемодиализа может вызвать снижение концентрации топирамата ниже уровня, необходимого для поддержания противосудорожного эффекта. Во избежание быстрых снижений концентрации топирамата в плазме крови во время гемодиализа может потребоваться дополнительная доза. При подборе дозы следует учитывать:

- продолжительность диализного периода;
- скорость клиренса диализной системы, используемой;
- значение почечного клиренса топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени клиренс топирамата снижается в среднем до 26%. Поэтому пациентам с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста, не имеющих заболеваний почек, клиренс топирамата не меняется.

Фармакокинетика у детей до 12 лет.

Фармакокинетические свойства топирамата у детей, как и у взрослых, выявленные при изучении дополнительной терапии, имеют линейный характер с дозозависимым клиренсом и устойчивыми уровнями концентрации в плазме крови, повышаются пропорционально дозе. Однако дети имеют более высокий уровень клиренса и более короткий период полувыведения. Итак, уровни концентрации топирамата в плазме крови для одних и тех же доз в миллиграммах на 1 кг массы тела могут быть ниже для детей по сравнению с таковыми у взрослых. Как и у взрослых, противоэпилептические лекарственные средства, которые индуцируют печеночные ферменты, уменьшают стабильные уровни концентрации топирамата в плазме крови.

Показания

- монотерапия для лечения взрослых и детей старше 6 лет с парциальными эпилептическими припадками с или без вторично генерализованных припадков и с первично генерализованными тонико-клоническими припадками;
- дополнительная терапия для лечения взрослых и детей старше 2 лет с парциальными эпилептическими припадками с или без вторично

генерализованных припадков, или первично генерализованными тонико-клоническими припадками и лечения при приступах, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто;

- профилактика приступов мигрени у взрослых после тщательной оценки возможностей альтернативного лечения;
- топирамат не рекомендуется для лечения острых состояний.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Профилактика мигрени у беременных и женщин репродуктивного возраста, если только они не применяют высокоэффективные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние Топиромакса на другие противоэпилептические препараты.

Одновременный прием Топиромакса и других противоэпилептических препаратов (фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, примидона) не влияет на значение их постоянных концентраций в плазме крови, за исключением отдельных больных, у которых одновременный прием Топиромакса и фенитоина может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента (CYP2C19). У каждого больного, принимающего фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы интоксикации, необходимо контролировать уровень фенитоина в плазме крови.

Исследование фармакокинетических взаимодействий у пациентов с эпилепсией показало, что добавление топирамата к ламотриджина не влияет на показатель устойчивой концентрации ламотриджина в плазме крови при дозах топирамата от 100 до 400 мг в сутки. Кроме того, не было выявлено изменений в показателях постоянной концентрации топирамата в плазме крови в течение или после отмены лечения ламотриждином (средняя доза - 327 мг в сутки).

Топирамат ингибирует фермент CYP2C19 и может интерферировать с другими веществами, которые метаболизируются этим ферментом (например с диазепамом, имипрамином, моклобемидом, прогуанилом, омепразолом).

Влияние других противоэпилептических препаратов на Топиромакс.

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме крови. Добавление (или отмена) фенитоина или карбамазепина к лечению Топиромаксом может потребовать изменения доз последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого терапевтического эффекта.

Добавление (или отмена) вальпроевой кислоты не вызывает терапевтически значимых изменений концентрации топирамата в плазме и, соответственно, не требует изменения доз Топиромакса.

Влияние фенобарбитала и примидона на концентрацию топирамата не исследовалась.

<i>ПЭП, котрий добавляється</i>	<i>Концентрація ПЭП</i>	<i>Концентрація Топиромаксу</i>
Фенитоин	« (**)	-
Карбамазепин	«	-
Вальпроевая кислота	«	«
Ламотриджин	«	«
Фенобарбитал	«	НД
Примидон	«	НД

« = Отсутствие воздействия (изменение $\leq 15\%$);

** = повышение концентрации в отдельных пациентов;

- = снижение концентрации в плазме крови

НД = не исследовали;

ПЭП = противоэпилептическое препарат.

Другие лекарственные взаимодействия.

Дигоксин. При назначении (или отмене) Топиромакса пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделять регулярном мониторингу концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС). Последствия одновременного применения топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Не рекомендуется принимать Топиромакс одновременно с употреблением алкоголя и препаратами, которые вызывают угнетение ЦНС.

Препараты зверобоя (Hypericum perforatum). При одновременном применении топирамата и препаратов зверобоя существует вероятность возникновения риска уменьшения плазменных концентраций топирамата и соответственно - снижение эффективности. Но клинических исследований этой потенциального взаимодействия не проводили.

Пероральные контрацептивы. При применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мг), топирамат в дозе 50-800 мг в сутки существенно не влиял на эффективность норэтиндрона и в дозах 50-200 мг в сутки - на эффективность этинилэстрадиола. Дозы топирамата 200-800 мг в сутки (у больных эпилепсией) приводили к дозозависимому уменьшению концентрации этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозировке топирамата 200, 400 и 800 мг (18%, 21% и 30% соответственно) при одновременном применении вальпроевой кислоты. Клиническая значимость приведенных изменений неизвестна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений следует учитывать у пациенток, принимающих пероральные контрацептивы вместе с Топиромаксом. Следует предупредить пациенток о необходимости сообщать о любых изменениях в продолжительности и характере кровотечений. Даже при отсутствии прорывных кровотечений эффективность контрацептивов может быть снижена.

Препараты лития. Известно, что у здоровых добровольцев наблюдалось снижение (до 18%) AUC лития во время одновременного применения топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с биполярными расстройствами фармакокинетика лития оставалась неизменной во время одновременного лечения топираматом в дозах 200 мг в сутки, тогда как при применении топирамата в дозах 600 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC лития до 26%. Рекомендуется проводить мониторинг уровня лития при одновременном применении с топираматом.

Рисперидон. При одновременном применении с топираматом в возрастающих дозах 100, 250 и 400 мг в сутки наблюдалось снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) рисперидона, назначенного в дозах 1-6 мг в сутки, до 16% и 33% для дозировок 250 и 400 мг топирамата в сутки соответственно. Однако различия в AUC для общих активных метаболитов при применении только рисперидона или в комбинации с топираматом не является статистически значимыми. Наблюдались минимальные изменения фармакокинетики активных метаболитов (рисперидон + 9-гидрокси), и никаких изменений не наблюдалось относительно 9-гидрокси. Также не наблюдалось клинически значимые

изменения фармакокинетики активных метаболитов как рисперидона, так и топирамата. После дополнения топирамата (250-400 мг в сутки) в терапии рисперидоном (1-6 мг в сутки) наблюдалось повышение частоты проявлений побочных реакций по сравнению с периодом лечения до включения топирамата (90% и 54% соответственно). Наиболее частыми побочными реакциями после включения топирамата к лечению рисперидоном были: сонливость, парестезии и тошнота.

Гидрохлоротиазид. При одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации (C_{max}) топирамата на 27% и площади под кривой концентрации (AUC) топирамата на 29%. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не поддавались значительным изменениям при сопутствующей терапии топираматом. Исследования показали снижение уровня калия в сыворотке крови при применении топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более существенным при применении топирамата и гидрохлоротиазида в комбинации.

При одновременном назначении пациентам Топиромакса и таких препаратов, как метформин, пиоглитазон необходимо уделять особое внимание тщательному исследованию их диабетического статуса.

Метформин.

В исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев оценивали фармакокинетику равновесных концентраций метформина и топирамата в плазме крови при монотерапии метформином и одновременном применении метформина и топирамата. Результаты исследования показали, что средние значения C_{max} и AUC_{0-12h} метформина увеличивались на 18% и 25% соответственно, тогда как среднее значение CL/F уменьшалось на 20% при применении метформина одновременно с топираматом. Топирамат не влиял на t_{max} метформина. Клиническое значение влияния топирамата на фармакокинетику метформина неизвестно. При пероральном применении клиренс топирамата из плазмы крови снижается при одновременном применении с метформином. Уровень изменения клиренса неизвестен. Клиническое значение влияния метформина на фармакокинетику топирамата неизвестно.

В случаях назначения или отмены Топиромакса пациентам, которые лечатся метформином, следует регулярно контролировать их диабетический статус.

Пиоглитазон.

В исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев оценивали фармакокинетику равновесных концентраций топирамата и пиоглитазона в плазме крови при монотерапии пиоглитазоном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Наблюдалось снижение AUC_{т, ss} пиоглитазона на 15% без изменений C_{max, ss}. Результат не является статистически значимым. Кроме того, наблюдалось снижение C_{max, ss} и AUC_{т, ss} активного гидроксиметаболита на 13% и 16% соответственно и снижение C_{max, ss} и AUC_{т, ss} активного кетометаболита на 60%. Клиническое значение этих результатов не установлено. При одновременном назначении пациентам Топиромакса и пиоглитазона необходимо регулярно контролировать их диабетический статус.

Глибурид. У больных сахарным диабетом II типа при одновременном применении глибенкламида (5 мг в сутки) и топирамата (150 мг в сутки) наблюдается снижение AUC₂₄ глибенкламида на 25%. Системное воздействие активных метаболитов 4-транс-гидроксиглибуриду и 3-цис-гидроксиглибуриду также снижается на 13% и 15% соответственно. При сопутствующей терапии глибуридом не наблюдалось влияние на показатели фармакокинетических параметров топирамата. При одновременном назначении пациентам топирамата и глибенкламида необходимо уделять особое внимание тщательному исследованию диабетического статуса этих пациентов.

Другие виды взаимодействий.

Лекарственные средства, способствующие развитию нефролитиаза.

Одновременное применение Топиромакса и других препаратов, вызывающих возникновение нефролитиаза, может повышать риск образования конкрементов в почках. Во время лечения Топиромаксом следует избегать применения таких препаратов, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, которые приводят к нефролитиазу.

Вальпроевая кислота. Одновременное применение топирамата вместе с вальпроевой кислотой вызывало гипераммониемию с или без энцефалопатии у пациентов, которые хорошо переносили монотерапии указанными препаратами. В большинстве случаев симптомы исчезали после прекращения приема одного из препаратов. Указанная побочное действие не связано с фармакокинетическим взаимодействием. Связь развития гипераммониемии монотерапии топираматом или с одновременным применением других противоэпилептических препаратов не установлена. Сообщалось о случаях гипотермии, определенной как самопроизвольное снижение температуры тела до <35 °C, ассоциированной с

одновременным применением вальпроевой кислоты и топирамата как с гипераммониемией, так и без нее. Эта побочная реакция у пациентов, применяющих топирамат и вальпроевой кислоты одновременно, может возникнуть как в начале лечения топираматом, так и после увеличения суточной дозы.

Варфарин. Сообщалось о снижении ПВ/международного нормированного отношения (ПТВ/МНО) у пациентов, получавших топирамат в сочетании с варфарином. Поэтому МНО следует тщательно контролировать у пациентов, которые одновременно получали топирамат и варфарин.

Другие исследования лекарственного взаимодействия.

При одновременном назначении амитриптилина концентрация не меняется, однако на 20% увеличивается максимальная концентрация и AUC для метаболита нортриптилина. Концентрация топирамата при этом не исследовалась.

Дигидроэрготамин (перорально и подкожно). Отсутствуют изменения C_{max} и AUC дигидроэрготамина и топирамата.

При применении *галоперидола* C_{max} и AUC не менялись, при этом на 31% увеличивалась AUC для метаболита и не исследовалась концентрация топирамата.

При назначении *топирамата* в дозе 50 мг и пропранолола 40 мг и 80 мг C_{max} и AUC пропранолола не изменялись; на 17% увеличивалась максимальная концентрация для 4-ОН-пропранолола; на 9% и 16% увеличивалась максимальная концентрация и на 9% и 17% увеличивалась AUC топирамата.

Суматриптан (перорально и подкожно). Отсутствуют изменения C_{max} и AUC суматриптана, концентрация топирамата при этом не исследовалась.

Пизотифен. Отсутствуют изменения C_{max} и AUC пизотифена и топирамата.

При назначении *дилтиазема* - на 25% уменьшалась AUC для дилтиазема и на 18% уменьшалась концентрация дезацетилтиазема. Отсутствуют изменения C_{max} и AUC N-диметилдилтиазему; при этом на 20% увеличивается AUC топирамата.

Применение *венлафаксина* - отсутствуют изменения максимальной концентрации и AUC венлафаксина и топирамата.

Флунаризин. При назначении дозы топирамата 50 мг на 16% увеличивается AUC флунаризином, при этом отсутствуют изменения максимальной концентрации и AUC топирамата. AUC флунаризином увеличивается на 14% у пациентов, получающих только флунаризин. Рост влияния, возможно, связано с его накоплением в период достижения стабильного состояния.

Особенности применения

При необходимости быстрой отмены топирамата рекомендуется клиническое наблюдение за состоянием пациента (см. Раздел «Способ применения и дозы» для дополнительной информации).

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов может наблюдаться рост частоты приступов или появление новых типов приступов при применении топирамата. Эти явления могут быть следствием передозировки, снижение концентрации в плазме крови противоэпилептических препаратов, применяемых одновременно, прогрессирования заболевания или парадоксальным эффектом.

Достаточная гидратация очень важна при применении топирамата для снижения риска развития нефролитиаза. Употребление достаточного количества жидкости до и во время физических нагрузок или воздействия высоких температур может уменьшить риск температурозависимых побочных реакций (см. Раздел «Побочные реакции»).

Олигогидроз.

Сообщалось о случаях олигогидроза (уменьшение потоотделения) и ангидроза, ассоциированные с применением топирамата. Уменьшения потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникать главным образом у маленьких детей, которые подвергаются воздействию высоких температур окружающей среды.

Расстройства настроения/депрессия.

Сообщалось о повышении частоты случаев расстройств настроения и депрессии во время лечения топираматом.

Суицид/суицидальные мысли.

Сообщалось о случаях появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, лечившихся противоэпилептическими препаратами по нескольким показаниями. Известно, что метаанализ плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов показал небольшое

повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм развития этого явления неизвестен, имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска в связи с применением топирамата.

Поэтому рекомендуется отслеживать признаки суицидальных мыслей и поведения пациентов с назначением соответствующего лечения. Пациентам (и лицам, за ними ухаживают) следует обращаться за консультацией к врачу при первом появлении суицидальных мыслей и поведения.

Нефролитиаз.

Некоторые пациенты, особенно со склонностью к нефролитиазу, могут иметь повышенный риск образования камней в почках и появления связанных с этим симптомов, таких как почечная колика, почечный боль или боль в боку. Факторами риска развития нефролитиаза является образование камней в прошлом, нефролитиаз в семейном анамнезе, гиперкальциурия. Ни один из этих факторов риска не может в достаточной степени предвидеть возникновение камней во время приема топирамата. Кроме того, риск дополнительно повышается у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, способствующие развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек.

Пациентам с нарушениями функции почек ($CLCR \leq 70$ мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью ввиду того, что плазменный и почечный клиренс топирамата снижены у таких пациентов. Пациентам с известным нарушением функции почек может потребоваться больше времени для достижения состояния равновесной концентрации после приема каждой дозы (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функций печени.

Пациентам с нарушениями функции печени Топиромакс следует назначать с осторожностью из-за возможности снижения клиренса топирамата.

Острая миопия и вторичная глаукома.

При применении топирамата сообщали о случаях синдрома острой миопии, ассоциированной со вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения и/или боль в глазу.

Офтальмологический осмотр может выявить миопией, уменьшение глубины передней камеры глаза, гиперемия (покраснение глаз) и повышенное внутриглазное давление. Также может наблюдаться мидриаз. Описанный синдром может быть связан с супрацилиарного выпотом, что вызывает смещение

хрусталика и радужной оболочки и развитие вторичной закрытоугольной глаукомы. Как правило, симптомы возникали в течение первого месяца лечения топираматом. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, что редко наблюдается у пациентов в возрасте до 40 лет, вторичная глаукома, связанная с применением топирамата, наблюдалась как у детей, так и у взрослых. Лечение предусматривает быстрее отличие топирамата и принятия соответствующих мер по снижению внутриглазного давления.

Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии соответствующего лечения может привести к серьезным осложнениям, включая постоянную потерю зрения.

Следует определить, можно ли назначать топирамат пациентам с нарушениями зрения в анамнезе.

Дефекты поля зрения.

У пациентов, получавших лечение топираматом, наблюдались дефекты поля зрения, не зависящим от повышенного внутриглазного давления. Сообщалось, что во время клинических исследований большинство таких случаев имело обратимый характер и исчезала после прекращения лечения. При появлении визуальных дефектов в любое время в течение терапии следует рассмотреть необходимость отмены препарата.

Метаболический ацидоз.

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (то есть снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Снижение концентрации бикарбонатов в сыворотке крови является следствием угнетения топираматом карбоангидразы в почках. В большинстве случаев снижение концентрации бикарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любое время в течение лечения топираматом. Уровень снижения концентрации, как правило, небольшой или умеренный (в среднем на 4 ммоль/л при применении взрослым пациентам в дозе 100 мг в сутки и около 6 мг/кг массы тела в сутки при применении детям). В некоторых случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или меры лечения, приводящие к развитию ацидоза (например заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных средств), могут быть дополнительными факторами, усиливающими влияние топирамата на снижение концентрации бикарбонатов.

Хронический метаболический ацидоз повышает риск образования почечных камней и потенциально может привести к возникновению остеопении.

У детей хронический метаболический ацидоз может привести к замедлению роста. Влияние топирамата на осложнения, связанные с костной тканью, систематически не исследовался ни у детей, ни у взрослых пациентов.

В зависимости от основного заболевания, при лечении топираматом рекомендуется осуществлять соответствующие исследования, включая уровень бикарбонатов в сыворотке крови. При наличии симптомов или признаков (например дыхание Куссмауля, одышка, анорексия, тошнота, рвота, чрезмерная утомляемость, тахикардия или аритмия), указывающие на метаболический ацидоз, рекомендуется исследование уровня бикарбонатов в сыворотке крови. При возникновении и прогрессировании метаболического ацидоза рекомендуется уменьшить дозу или прекратить применение топирамата (путем снижения дозы).

Пациентам с факторами риска развития метаболического ацидоза топирамат следует назначать с осторожностью.

Нарушение когнитивных функций.

Когнитивные нарушения при эпилепсии обусловленные многими факторами и могут быть связаны с основной причиной заболевания, непосредственно эпилепсией или противосудорожным лечением. В литературных источниках есть сообщения о случаях ухудшения когнитивных функций у взрослых, получавших лечение топираматом, что требовали снижения дозы или отмене лечения. Однако существующие данные исследований влияния топирамата на когнитивные функции у детей недостаточны, связь требует дальнейшего изучения.

Особенности диеты. Если у пациента при применении Топиромакса уменьшается масса тела, может быть рекомендована поддерживающая диета или усиленное питание.

Препарат содержит лактозу, поэтому не рекомендован пациентам с недостаточностью лактазы, галактоземии или синдромом нарушения всасывания глюкозы или галактозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Топиромакс имеет незначительный или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Топиромакс действует на центральную нервную систему и может привести к возникновению сонливости, головокружение и другие подобные симптомы. Он также может вызвать зрительные нарушения и/или помутнение зрения. Указанные побочные эффекты достаточно слабо или умеренно выражены, но могут быть потенциально опасными для пациентов, которые управляют автомобилем, или для тех, кто работает с техникой, особенно в случае, когда больной еще не имеет индивидуального опыта применения препарата.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Риск связан с эпилепсией и применением противосудорожных лекарственных средств. Женщинам репродуктивного возраста необходимо проконсультироваться со специалистом. При планировании беременности следует пересмотреть необходимость лечения противосудорожными лекарственными средствами. Женщинам, которые получают противосудорожные средства, следует избегать внезапного прекращения лечения, поскольку это может привести к обострению приступов и вызвать серьезные последствия как для женщины, так и для ребенка в утробе матери. При возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку при комбинированной терапии противосудорожными препаратами риск возникновения врожденных пороков выше.

Топирамат имел тератогенную активность у мышей, крыс и кроликов. У крыс топирамат проникает через плацентарный барьер.

Данные реестра беременностей Великобритании и Североамериканского реестра беременностей и противосудорожных лекарственных средств (NAAED) указывают на повышенный риск врожденных пороков развития (черепно-лицевые дефекты, в частности врожденное расщепление губы/неба, гипоспадия и аномалии различных систем организма) у младенцев при монотерапии топираматом в I триместре беременности.

Данные реестра беременностей свидетельствуют, что новорожденные, чьи матери применяли топирамат в качестве монотерапии, имеют:

- повышенный риск развития врожденных пороков (черепно-лицевые дефекты, в частности врожденное расщепление губы/неба, гипоспадия и аномалии различных систем организма) вследствие применения топирамата при I триместре беременности. Данные по беременностям Североамериканского реестра противосудорожных лекарственных средств (NAAED) указывают на почти в 3 раза более высокую частоту случаев возникновения пороков развития по сравнению с контрольной

группой, не принимала противоэпилептических препаратов. Кроме того, данные других исследований указывают на повышение риска тератогенных эффектов при комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами по сравнению их применением в качестве монотерапии;

- увеличение частоты случаев рождения детей с малой массой (<2500 г) по сравнению с контрольной группой;
- увеличение частоты случаев задержки внутриутробного роста плода (SGA; определяют при массе тела новорожденного ниже 10-го перцентиля с поправкой на гестационный возраст и стратификацией по полу).

Отдаленные последствия SGA младенцев не установлены.

Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции и рассмотреть альтернативные методы лечения.

Назначение при эпилепсии. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется рассмотреть альтернативные методы лечения. При лечении топираматом женщинам репродуктивного возраста следует использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В период беременности Топиромакс следует назначать только после тщательного информирования женщины об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и возможное влияние лекарственного средства на плод. При планировании беременности следует проконсультироваться с врачом с целью повторной оценки лечения, а также рассмотреть другие методы лечения. Необходимо тщательное дородовое наблюдение при приеме Топиромакса в течение I триместра беременности.

Назначение для профилактики мигрени. Топирамат противопоказан для профилактики мигрени у женщин в период беременности и у женщин репродуктивного возраста, если они не применяют высокоэффективные методы контрацепции (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Противопоказания»).

Кормление грудью. Известно, что во время исследований на животных было обнаружено выделение топирамата в грудное молоко. Выведение топирамата в грудное молоко человека не изучали при контролируемых исследованиях. Ограниченные наблюдения предполагают, что топирамат проникает в грудное молоко в больших количествах. Поскольку большинство лекарственных средств проникает в грудное молоко, необходимо решить вопрос о целесообразности прекращения кормления грудью или отмены препарата, учитывая степень его важности для матери.

Фертильность. Исследования на животных не выявили вредного воздействия топирамата на фертильность. Влияние топирамата на фертильность человека не установлена.

Способ применения и дозы

Как у взрослых, так и у детей лечение следует начинать с минимальной дозы, в дальнейшем постепенно подбирая эффективную дозу. Дозу препарата и уровень ее повышения следует подбирать в соответствии с эффектом лечения. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Мониторинг концентрации топирамата в плазме крови не является необходимым для оптимизации лечения. В редких случаях для достижения оптимального клинического эффекта лечения сопроводительная терапия фенитоином с топираматом может потребовать корректировки дозы фенитоина. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина во время сопроводительной терапии топираматом может потребовать корректировки дозы препарата.

Противоэпилептические препараты, включая топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность возникновения приступов и повышение частоты приступов независимо от наличия случаевпадений или эпилепсии в анамнезе. Суточные дозы снижать на 50-100 мг с недельным интервалом у взрослых больных эпилепсией и на 25-50 мг у взрослых, получавших топирамат в дозе до 100 мг в сутки для профилактики мигрени. Детям отличие топирамата проводить постепенно в течение 2-8 недель.

Эпилепсия.

Монотерапия.

Применение монотерапии топираматом необходимо базировать на наблюдениях за проявлениями судорожных припадков при отмене сопутствующей терапии противоэпилептическими средствами. Если из соображений безопасности нет необходимости в срочной отмене сопутствующих противоэпилептических средств, рекомендуется последовательное уменьшение их дозы примерно на одну треть от предыдущей дозы в течение 2 недель. После прекращения приема лекарственных средств со свойствами индукторов ферментов, отвечающих за метаболизм лекарственных средств, уровни топирамата увеличиваются. Состояние здоровья больного может потребовать уменьшения доз топирамата.

Взрослые. Подбор дозы следует начинать с приема 25 мг топирамата на ночь в течение недели. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 25-50 мг с недельным или двухнедельным интервалом и принимать ее в два приема. Если пациент не

успевает приспособиться к увеличению дозы, можно использовать менее значительные увеличения дозы или большие интервалы между увеличениями. При подборе дозы следует руководствоваться терапевтической эффективностью.

Рекомендуемый уровень начальной целевой дозы Топиромакса при монотерапии у взрослых - от 100 мг до 200 мг в сутки, разделенную на 2 приема, а максимальная рекомендуемая доза составляет 500 мг в сутки. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии хорошо переносят монотерапию Топиромаксом в дозе 1000 мг в сутки. Указанные рекомендации относительно дозирования могут быть пригодными для всех взрослых пациентов, включая пациентов пожилого возраста, при отсутствии у них заболеваний почек.

Дети в возрасте от 6 лет.

Лечение детей от 6 лет следует начинать с приема 0,5-1 мг/кг массы тела топирамата на ночь в течение первой недели. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 0,5-1 мг/кг массы тела в сутки с недельным или двухнедельным интервалом; суточную дозу можно разделять на 2 приема. Если ребенок не может приспособиться к режиму подбора дозы, можно использовать менее значительное увеличение дозы или длительные интервалы между увеличениями. При подборе дозы следует руководствоваться терапевтической эффективностью.

Рекомендуемый уровень начальной целевой дозы Топиромакса при монотерапии у детей в возрасте от 6 лет составляет 100 мг в сутки в зависимости от клинического ответа (около 2 мг/кг массы тела в сутки для детей 6-16 лет). В случае необходимости применения меньших доз следует принимать другие препараты топирамата с возможностью такого дозирования.

Дополнительная терапия эпилепсии (парциальные приступы с наличием или отсутствием вторичной генерализации, первичные генерализованные тонико-клонические припадки или припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто).

Взрослые. Лечение начинается с подбора дозы путем приема 25-50 мг на ночь в течение недели. В дальнейшем с недельным или двухнедельным интервалом дозу можно увеличивать на 25-50 мг и разделять ее на 2 приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться терапевтическим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки.

Минимальная эффективная доза - 200 мг. Поддерживающая доза составляет от 200 до 400 мг в сутки, принимать в два приема.

Приведены рекомендации по дозировке могут быть пригодными для всех взрослых пациентов, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболеваний

почек (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети в возрасте от 2 лет.

Рекомендуемая суточная доза Топиромаксу для дополнительной терапии составляет в среднем 5-9 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема. Лечение начинать с подбора дозы путем приема 25 мг (или меньше, основываясь дозирования 1-3 мг/кг массы тела в сутки) на ночь в течение недели. В дальнейшем с недельным или двухнедельным интервалом дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг массы тела в сутки и принимать ее в два приема до достижения терапевтического эффекта. При подборе дозы следует руководствоваться терапевтическим эффектом. Известно, что в клинических исследованиях хорошо зарекомендовала себя доза 30 мг/кг массы тела в сутки.

Мигрень.

Взрослые.

Для профилактики приступов мигрени у взрослых рекомендуемая суточная доза топирамата составляет 100 мг, разделенная на 2 приема. Следует начинать с приема 25 мг вечером в течение недели. В дальнейшем дозу увеличивать на 25 мг в сутки с интервалом в неделю после каждого повышения дозы. Можно использовать менее значительное увеличение дозы или длительные интервалы между увеличениями, если пациент плохо переносит указанный режим подбора дозы.

У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. Известно, что в клинических исследованиях пациенты получали суточные дозы топирамата до 200 мг в сутки.

Такая дозировка может быть эффективным для некоторых пациентов, однако рекомендуется назначать с осторожностью вследствие предотвращения повышения частоты возникновения побочных эффектов. При подборе дозы следует руководствоваться терапевтической эффективностью.

Общие рекомендации дозирования Топиромаксу для особых групп пациентов.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек ($CLCR \leq 70$ мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью, поскольку плазменный и почечный клиренс топирамата у таких пациентов снижен. Таким пациентам необходимо больше времени для достижения стабилизации состояния после приема каждой дозы. Рекомендуется половина обычной начальной и поддерживающей дозы.

Топирамат выводится из плазмы крови при гемодиализе. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности в дни проведения гемодиализа рекомендуется применять дополнительную дозу топирамата, которая составляет примерно половину суточной дозы. Дополнительную дозу следует разделить на 2 приема и применить перед началом процедуры гемодиализа и после завершения процедуры. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования для проведения гемодиализа, которое используется.

Нарушение функции печени. Пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени топирамат следует назначать с осторожностью, учитывая сниженный клиренс топирамата.

Пациенты пожилого возраста. Для лечения пациентов пожилого возраста нет необходимости в коррекции дозы при отсутствии в них нарушений функции почек.

Дети

Монотерапия эпилепсии. Применять детям от 6 лет.

Дополнительная терапия (парциальные приступы с или без вторичной генерализации, первичные генерализованные тонико-клонические припадки или припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто). Применять детям в возрасте от 2 лет.

Топирамат не рекомендуется для лечения или профилактики мигрени у детей из-за недостаточности данных относительно безопасности и эффективности.

Передозировка

Симптомы: судороги, сонливость, нарушение речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, ажитация, головокружение и депрессия. В большинстве случаев клинические проявления не были тяжелыми, но были зарегистрированы летальные случаи в результате передозировки при применении в комбинации нескольких лекарственных средств, включая топирамат.

Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. «Особенности применения»).

Лечение. При острой передозировке, если недавно к этому больной принимал пищу, следует сразу промыть желудок или вызвать рвоту, принять активированный уголь. При необходимости проводить симптоматическую терапию. Эффективным путем выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное увеличение объема употребляемой жидкости.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями являются анорексия, снижение аппетита, брадифрения, депрессия, нарушения экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, извращение вкуса, гипестезия, летаргия, нарушение памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и снижение массы тела.

По частоте нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) и неизвестно (не может быть установлено из доступных данных).

Инфекции и инвазии: часто - назофарингит.

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

Со стороны иммунной системы: часто - гиперчувствительность; неизвестно - аллергический отек, отек конъюнктивы.

Нарушение метаболизма и питания: часто - анорексия, снижение аппетита нечасто - гипокалиемия, увеличение массы тела, метаболический ацидоз, повышение аппетита, полидипсия (патологическая жажда) редко - гиперхлоремический ацидоз.

Психические нарушения: очень часто - депрессия часто - брадифрения, бессонница, нарушения экспрессивной речи, тревожность, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, нарушение настроения, взволнованность, перепады настроения, депрессивное настроение, злость, необычное поведение; нечасто - суицидальные мысли, попытка самоубийства, галлюцинации, психотические нарушения, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, нарушение спонтанной речи, нарушение сна, аффективная лабильность,

снижение либидо, беспокойство, плач, дисфемия, эйфория, паранойя, персеверация, паническая атака, плаксивость, нарушение способности читать, первичное бессонница, уплощение эмоционального аффекта, необычное мышление, потеря либидо, равнодушие, интрасомническое расстройство, отвлечение, раннее пробуждение, панические реакции, приподнятое настроение; редко - мания, расстройства панического типа, ощущение отчаяния, гипомания; неизвестно - аноргазмия, нарушение сексуального возбуждения, снижение чувства оргазма.

Со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, парестезии, сонливость часто - нарушение концентрации внимания, нарушения памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушения умственной деятельности, расстройства психомоторных функций, судороги, нарушение координации, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто - угнетение сознания, большой эпилептический припадок, дефект поля зрения, комплексные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обмороки, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяемость речи, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, плохое качество сна, чувство жжения, нарушения чувствительности, паросмия, мозжечкового синдрома, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агезия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, пресинкопе, дистония, ощущение «ползания мурашек»; редко - апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители.

Со стороны органа зрения: часто - диплопия, нечеткость зрения, расстройства зрения; нечасто - снижение остроты зрения, скотома, острая миопия, необычные ощущения в глазах, сухость глаз, фотофобия, блефароспазм, усиление слезоотделения, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко - односторонняя слепота, кратковременная слепота, глаукома, нарушение аккомодации, изменено визуальное восприятие глубины, мерцающая скотома, отек век, ночная слепота, амблиопия; неизвестно - глаукома, макулопатия, расстройства движения глаз, отек конъюнктивы, увеит.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: часто - вертиго, тинит, боль в ушах нечасто - глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, чувство дискомфорта в ушах, нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - брадикардия, синусовая брадикардия, пальпитация, приливы, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия редко - феномен Рейно.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: часто - одышка, эпистаксис, заложенность носа, ринорея, кашель, нечасто - одышка при физической нагрузке, параназальная синусовая гиперсекреция, дисфония.

Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота, диарея; часто - рвота, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, ощущение дискомфорта в желудке, парестезии слизистой оболочки полости рта, гастрит, дискомфорт в животе нечасто - панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в нижней части живота, гипестезия слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, вздутие живота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, боль при пальпации живота, гиперсекреция слюны, боль в полости рта, запах изо рта, глосодиния.

Со стороны пищеварительной системы: редко - гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто - алопеция, зуд, сыпь, нечасто - ангидроз, гипестезия лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярные высыпания, обесцвечивание кожи, аллергический дерматит, отек лица; редко - синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, необычный запах кожи, периорбитальный отек, локализованная крапивница неизвестно - токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные подергивания, мышечная слабость, мышечно-скелетные боли в грудной клетке нечасто - отек суставов, мышечно-скелетная скованность, боль в боку, мышечная утомляемость; редко - ощущение дискомфорта в конечностях.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - дизурия, нефролитиаз, частое мочеиспускание (поллакиурия) нечасто - конкременты в моче, гематурия, недержание мочи, инконтиненция, позывы к мочеиспусканию, почечная колика, почечный боль редко - камни в мочевыводящих путях, почечноканальцевый ацидоз.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - эректильная дисфункция, половая дисфункция.

Общие нарушения: очень часто - повышенная утомляемость; часто - пирексия, астения, раздражительность, расстройства походки, необычные ощущения, недомогание; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный состояние, вялость, похолодание конечностей, ощущение опьянения, чувство тревоги; редко - отек лица, кальциноз; очень редко - генерализованный отек.

Исследование: очень часто - уменьшение массы тела часто - увеличение массы тела; нечасто - наличие кристаллов в моче, аномальный результат теста «тандем-ход», снижено количество лейкоцитов, повышение уровня печеночных ферментов редко - снижение уровня бикарбоната в крови.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).