

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета Фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «29» мая 2018 г.  
№ N015308; N015309

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Топамакс®**

**Торговое название**

Топамакс®

**Международное непатентованное название**

Топирамат

**Лекарственная форма**

Капсулы 25 мг и 50 мг

**Состав**

Одна капсула содержит

*активное вещество* - топирамат 25 мг или 50 мг,

*вспомогательные вещества*: гранулы сахарные, повидон, целлюлозы ацетат,

*состав капсулы*: желатин, вода очищенная, сорбитан монолауреат, натрия лаурилсульфат, титана диоксид (Е 171), чернила Opacode Black S-1-17822/23.

**Описание**

Твердые желатиновые капсулы размером 1, состоящие из корпуса белого цвета с надписью «25 mg» и прозрачной бесцветной крышечки с надписью «ТОР» (для дозировки 25 мг).

Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

Твердые желатиновые капсулы размером 0, состоящие из корпуса белого цвета с надписью черными чернилами «50 mg» и прозрачной бесцветной крышечки с надписью «ТОР» (для дозировки 50 мг).

Содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения заболеваний нервной системы.

Противоэпилептические препараты. Противоэпилептические препараты другие. Топирамат.

Код АТХ N03AX11

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакокинетика**

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Биодоступность – 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. С белками плазмы крови связывается 13-17% топирамата. После однократного приёма в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0.55-0.8 л/кг. Объем распределения зависит от пола: у женщин он составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин.

После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы. Однако у больных, получающих сопутствующую терапию противосудорожными препаратами, которые индуцируют ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышался до 50%. Из плазмы крови, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. Основным путем выведения неизмененного топирамата (81%) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс препарата составляет 20-30 мл/мин. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а площадь под кривой концентрация/время (AUC) в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У больных 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.

У больных с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина ( $КК \leq 70$  мл/мин)). Как следствие возможно повышение равновесной концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Кроме того, пациентам с нарушениями функции почек, требуется больше времени для достижения равновесной концентрации топирамата в крови.

Пациентам со средней или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется применение половины рекомендованной начальной и поддерживающей дозы.

Топирамат эффективно выводится из плазмы путем гемодиализа.

Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже уровня, требуемого для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, может

потребуется назначение дополнительной дозы препарата Топамакс®. При корректировке дозы следует принимать во внимание:

- 1) продолжительность гемодиализа
- 2) уровень клиренса используемой системы гемодиализа
- 3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26% у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. Поэтому, пациентам с печеночной недостаточностью следует применять топирамат с осторожностью.

У пожилых лиц, не страдающих заболеваниями 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 стационарные концентрации в плазме возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, 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 печеночные ферменты, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме.

#### **Фармакодинамика**

Топамакс® 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  $\gamma$ -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 ( $\alpha$ -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, Топамакс® угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта Топамакс® значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору угольной ангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

### **Показания к применению**

Монотерапия у взрослых, подростков и детей старше 6 лет с парциальными припадками с или без вторичных генерализованных припадков, а также, с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками.

Комплексная терапия у детей с 2-х лет, подростков и взрослых с парциальными припадками с или без вторичной генерализации или с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, а также, для лечения припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

Для профилактики приступов мигрени у взрослых после тщательной оценки возможных альтернативных вариантов лечения. Топирамат не предназначен для лечения острых приступов мигрени.

### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуется начать терапию с низкой дозы с последующим титрованием до эффективной дозы.

Доза и скорость титрования должны определяться клиническим ответом. Нет необходимости контролировать плазменные концентрации топирамата с целью оптимизации терапии препаратом Топамакс®. В редких случаях, при подключении топирамата к терапии фенитоином, для достижения оптимального клинического результата может потребоваться корректировка дозы фенитоина. Добавление или отмена фенитоина и карбамазепина при комплексной терапии с препаратом Топамакс® может потребовать корректировки дозы препаратом Топамакс®.

У пациентов с наличием или без в анамнезе припадков или эпилепсии, противосудорожные препараты (ПЭП), включая топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму вероятность возникновения судорог или увеличения частоты приступов. В клинических испытаниях суточные дозы снижались с 1-недельным интервалом на 50-100 мг у взрослых с эпилепсией и на 25-50 мг у взрослых, получавших топирамат в дозах до 100 мг/сутки для профилактики мигрени. В клинических испытаниях у детей топирамат отменялся постепенно в течение 2-8 недель.

Капсулы предназначены для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток (например, детей и пожилых пациентов).

Капсулы Топамакс® можно проглатывать целиком или можно осторожно открыть капсулу и высыпать все содержимое на небольшое количество (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эту смесь следует немедленно проглотить, не разжевывая. Не следует хранить лекарство, смешанное с пищей, до следующего приема.

Монотерапия при эпилепсии

### *Общие положения*

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью проведения монотерапии препаратом Топамакс® необходимо учитывать возможное влияние на контроль припадков. В тех случаях, когда вопросы безопасности не требуют резкой отмены сопутствующих противосудорожных препаратов, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующего противоэпилептического препарата на одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами печеночных ферментов, концентрации топирамата в крови будут возрастать. При наличии клинических показаний может потребоваться необходимость в снижении дозы препарата Топамакс® (топирамата).

### *Взрослые*

Доза и режим титрования должны определяться клиническим ответом. Титрование необходимо начинать с дозировки 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 или 50 мг/сутки (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим титрования, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо использовать для повышения меньшие дозы.

Рекомендуемая иницирующая целевая доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет от 100 мг/сутки до 200 мг/сутки, разделенная на 2 приема. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 500 мг/сутки, разделенная на 2 приема. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах 1000 мг/сутки. Эти рекомендации по дозированию применяются ко всем взрослым, включая пожилых людей, при отсутствии сопутствующего заболевания почек.

### *Дети (дети старше 6 лет)*

Доза и режим титрования у детей должны определяться клиническим ответом. Лечение детей старше 6 лет должно начинаться с дозировки от 0.5 до 1 мг/кг на ночь в первую неделю. Затем дозу необходимо увеличивать с интервалом 1 или 2 недели на 0.5-1 мг/кг/сутки, суточную дозу необходимо разделить на два приема. Если ребенок не переносит данный режим титрования, можно использовать для повышения меньшие дозы или увеличить интервалы между повышением доз.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии препаратом Топамакс® у детей в возрасте старше 6 лет составляет 100 мг/сутки в зависимости от клинического ответа (что составляет около 2.0 мг/кг/сутки для детей 6-16 лет).

Комбинированная терапия при эпилепсии (парциальные припадки с или без вторичной генерализации или с первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, или припадками, связанными с синдромом Леннокса-Гасто)

Терапия должна начинаться с дозировки 25-50 мг на ночь в течение первой недели. Сообщалось о применении более низких начальных доз, но

систематического изучения не проводилось. Далее, дозу увеличивают с интервалом 1-2 недели, на 25-50 мг/сутки, разделенную на два приема. У некоторых пациентов терапевтический эффект достигается с режимом приема препарата однократно в сутки.

В клинических исследованиях при применении препарата в комбинированной терапии, наименьшая эффективная доза составляла 200 мг. Обычная суточная доза составляет 200-400 мг, разделенная на два приема.

Данные рекомендации по дозированию применимы для всех взрослых пациентов, включая пожилых, при отсутствии сопутствующего заболевания почек.

#### *Дети (дети с 2 лет и старше)*

Рекомендуемая суммарная дневная доза препарата Топамакс® в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг/сутки и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начинать с 25 мг (или менее, в диапазоне от 1 до 3 мг/кг/сутки) на ночь в течение первой недели. В дальнейшем с одно- или двухнедельными интервалами дозу следует увеличивать на 1-3 мг/кг/сутки и принимать ее в два приема) для достижения оптимального клинического ответа.

Исследовались суточные дозы до 30 мг/кг/сутки, которые, в целом, хорошо переносились пациентами.

#### Мигрень

##### *Взрослые*

Рекомендуемая общая суточная доза препарата Топамакс® для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг/сутки, принимаемая в 2 приема. Титрование начинают с дозировки 25 мг на ночь в течение первой недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе препарата Топамакс® 50 мг. Пациенты получали суточные дозы препарата Топамакс® до 200 мг в сутки. У некоторых пациентов применение данной дозировки обеспечивает положительный результат, тем не менее, следует соблюдать осторожность по причине увеличения частоты побочных эффектов.

##### *Дети*

Препарат Топамакс® (топирамат) не рекомендован для лечения или предупреждения мигрени у детей по причине недостаточности данных по безопасности и эффективности.

#### Общие рекомендации по дозированию препарата Топамакс® в особых группах пациентов

##### *Почечная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $\leq 70$  мл/мин) топирамат следует применять с осторожностью, поскольку у

данных пациентов снижен плазменный и почечный клиренс топирамата. Пациентам с известной почечной недостаточностью может потребоваться больше времени для достижения равновесного состояния на каждой дозе. Рекомендуется применять половину обычной начальной и поддерживающей дозы. Поскольку топирамат выводится из плазмы при гемодиализе, пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности, в дни проведения гемодиализа следует принимать дополнительную дозу препарата Топамакс<sup>®</sup>, равную, примерно, половине суточной дозы. Дополнительную дозу необходимо разделить на два приема и принимать в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа.

#### *Печеночная недостаточность*

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью из-за снижения клиренса топирамата.

#### *Пожилые пациенты*

Нет необходимости в коррекции дозы у пожилых пациентов с нормальной функцией почек.

### **Побочные действия**

Очень часто	$\geq 1/10$
Часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
Редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Неизвестной частоты невозможно оценить из имеющихся данных

Наиболее часто отмечавшиеся побочные реакции (с частотой  $> 5\%$ , по меньшей мере для одного показания) включают: анорексию, снижение аппетита, брадикардию, депрессию, расстройство экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации, нарушение внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, летаргия, нарушение памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и снижение веса.

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии	назофарингит*				
Нарушения со стороны кровотворной и лимфатической систем		анемия	лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия	нейтропения*	
Нарушения со стороны иммунной системы		гиперчувствительность			аллергический отек*
Нарушения		анорексия,	метаболический	гипохлоремия	

<b>метаболизма и обмена веществ</b>		снижение аппетита	ацидоз, гипокалиемия, повышенный аппетит, полидипсия	мический ацидоз*, гипераммониемическая энцефалопатия*	
<b>Психические нарушения</b>	депрессия	брадифрения, бессонница, нарушение экспрессивной речи, тревожность, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, измененное настроение, ажитация, перепады настроения, депрессивное настроение, гнев, аномальное поведение	суицидальное мышление, попытки суицида, галлюцинации, психическое расстройство, слуховая галлюцинация, визуальная галлюцинация, апатия, недостаточность спонтанной речи, нарушение сна, аффективная лабильность, снижение либидо, двигательное беспокойство, плаксивость, нарушение артикуляции (дисфемия), эйфорическое настроение, паранойя, непроизвольное повторение одного и того же слова/движения (персеверация), паническая атака, слезливость, нарушение способности к чтению, нарушение засыпания, уплощенный аффект, патологическое	мания, паническое расстройство, чувство уныния*, легкая форма мании (гипомания)	



			мышление, потеря либидо, безучастность, интрасомническое расстройство, патологически повышенная отвлекаемость, раннее пробуждение, паническая реакция, повышенное настроение		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	парестезия, сонливость, головокружение	нарушение внимательности, нарушение памяти, амнезия, когнитивное расстройство, снижение умственной способности, нарушение психомоторных навыков, судороги, нарушение координации, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, дизартрия, динамическое дрожание (интенционный тремор), седация	угнетенный уровень сознания, большой судорожный припадок, дефект поля зрения, комплексные парциальные припадки, расстройство речи, психомоторная гиперактивность, обморок (синкопе), сенсорное расстройство, слюнотечение, патологическая сонливость (гиперсомния), нарушение речи (афазия), повторяющаяся речь, ограничение двигательных функций (гипокинезия), двигательное расстройство (дискинезия), постуральное головокружение, плохое качество сна, чувство	расстройство во целенаправленного движения (апраксия), нарушение циркадного ритма сна, повышенная болевая чувствительность (гиперестезия), понижение обоняния (гипосмия), потеря обоняния (аносмия), идиопатическое дрожание (эссенциальный тремор), нарушение способности двигаться (акинезия), отсутствие реакции на стимулы	

			<p>жжения, потеря чувствительности, нарушение обоняния (паросмия), мозжечковый синдром, расстройство чувствительности (дизестезия), снижение вкусовых ощущений (гипогевзия), патологическое оцепенение (ступор), неуклюжесть, предвестник эпилептического припадка (аура), утрата вкусовой чувствительности (агевзия), расстройство письма (дисграфия), нарушение речи (дисфазия), периферическая нейропатия, предобморочное состояние, нарушение тонуса (дистония), мурашки по телу (формикация)</p>		
<p><b>Нарушения со стороны органа зрения</b></p>		<p>нарушение четкости зрения, двоение в глазах, зрительное расстройство</p>	<p>снижение остроты зрения, дефект поля зрения (скотома), близорукость*, аномальные ощущения в глазу*, сухость глаз, светобоязнь, спазм век (блефароспазм), повышенное</p>	<p>односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение объемного зрения, мерцательная скотома,</p>	<p>закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушение движения глазных яблок*, отек конъюнктивы*</p>

			слезотечение, пятна в поле зрения (фотопсия), расширение зрачка (мидриаз), дальнозоркость (пресбиопия),	отек века*, ночная слепота, снижение зрения (амблиопия)	
<b>Нарушения со стороны слухового аппарата и внутреннего уха</b>		вертиго, шум в ушах, боль в ухе	глухота, односторонняя тугоухость, нейросенсорная тугоухость, дискомфорт в ухе, нарушение слуха		
<b>Кардиологические нарушения</b>			брадикардия, синусовая брадикардия, palpitations		
<b>Нарушения со стороны сосудистой системы</b>			гипотензия, ортостатическая гипотензия, гиперемия, прилив	феномен Рейно	
<b>Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения</b>		одышка, носовое кровотечение, ринорея, кашель*	одышка при физической нагрузке, гиперсекреция придаточных пазух носа, дисфония		
<b>Нарушения со стороны пищеварительной системы</b>	тошнота, диарея	рвота, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, боль в области живота, сухость во рту, дискомфорт в животе, парестезия ротовой полости, гастрит, дискомфорт в области	панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в нижней части живота, оральная гипестезия, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастриальной области, чувствительность в области живота, гиперсекреция		

		живота	слюнных желез, боль в ротовой полости, запах из ротовой полости, глоссодиния (синдром жжения полости рта)		
<b>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</b>				гепатит, печеночная недостаточность	
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>		алопеция, сыпь, зуд	ангидроз, лицевая гипестезия, уртикария, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение окраски кожи, аллергический дерматит, отек лица	синдром Стивенса-Джонсона* , многоформная эритема*, нарушение запаха кожи, периорбитальный отек*, локализованная уртикария	токсический эпидермальный некролиз*
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</b>		артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, мышечно-скелетная боль в груди	отек сустава*, мышечно-скелетная скованность, боль в боку, мышечное утомление	дискомфорт конечностей*	
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы</b>		нефролитиаз , полакиурия, дизурия	мочевой конкремент, недержание мочи, гематурия, недержание, императивные позывы к мочеиспусканию , почечная колика, почечная боль	камни в мочеточнике, почечноканальный ацидоз*	

<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</b>			эректильная дисфункция, нарушение половой функции		
<b>Общие нарушения и состояния места введения</b>	патологическая усталость	пирексия, астения, раздражительность, нарушение походки, нарушение самочувствия, общее недомогание	гипертермия, жажда, гриппоподобное состояние*, вялость, ощущение холода в конечностях, чувство опьянения, ощущение тревоги	отек лица, кальциноз	
<b>Исследования</b>	снижение веса	повышение веса*	появление кристаллов соли в моче, аномальный тест «тандем-походка», снижение количества лейкоцитов, повышение уровня печеночных ферментов	снижение уровня бикарбонатов в крови	
<b>Социальные обстоятельства</b>			неспособность к обучению		

\* побочная реакция выявленная из постмаркетинговых спонтанных отчетов. Частота определялась на основании частоты в клинических испытаниях или рассчитывалась, если не была отмечена в клинических испытаниях.

### Дети

Побочные реакции, отмечавшиеся в 2 и более раза чаще у детей, по сравнению со взрослыми:

- снижение аппетита
- повышение аппетита
- гиперхлоремический ацидоз
- гипокалиемия
- нарушение поведения
- агрессивность
- апатия
- расстройство засыпания

- суицидальные мысли
- нарушение внимания
- летаргия
- нарушение циркадного ритма сна
- плохое качество сна
- повышенная слезоточивость
- синусовая брадикардия
- нарушение самочувствия
- нарушение походки

Побочные реакции, отмечавшиеся у детей, и не наблюдавшиеся у взрослых:

- эозинофилия
- психомоторная гиперактивность
- вертиго
- рвота
- гипертермия
- пирексия
- нарушение обучаемости

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата *с осторожностью*:
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2-х лет (при комплексной терапии)
- детский возраст до 6-х лет (при монотерапии)
- профилактика мигрени у беременных и у женщин с детородным потенциалом, не использующих высокоэффективные методы контрацепции
- почечная/печеночная недостаточность, нефроуролитиаз (в т.ч. в прошлом и в семейном анамнезе), гиперкальциурия.

### **Лекарственные взаимодействия**

*Влияние приема препарата Топамакс® на другие противоэпилептические препараты (ПЭП)*

Одновременный приём препарата Топамакс® с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их устойчивых концентраций в плазме крови, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Топамакс® к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента CYP2C19. Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме крови.

В исследовании фармакокинетического взаимодействия у больных эпилепсией показано, что добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию ламотриджина в плазме при дозах топирамата 100-400 мг/сутки. Кроме того, в процессе или после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сутки) равновесная концентрация топирамата в плазме не изменялась.

Топирамат ингибирует изофермент CYP2C19 и может интерферировать с другими субстанциями, метаболизируемыми данным изоферментом (например, диазепам, имипрамин, моклобемид, прогунил, омепразол).

*Влияние других противоэпилептических препаратов (ПЭП) на Топамакс®*  
Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Топамакс® в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топамакс® 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 препарата Топамакс® в плазме крови и, следовательно, не требует изменения дозы препарата.

Результаты этих взаимодействий в следующей таблице:

<i>Добавляемый ПЭП</i>	<i>Концентрация ПЭП</i>	<i>Концентрация препарата Топамакс®</i>
<i>Фенитоин</i>	↔**	↓
<i>Карбамазепин</i>	↔	↓
<i>Вальпроевая кислота</i>	↔	↔
<i>Ламотриджин</i>	↔	↔
<i>Фенобарбитал</i>	↔	НИ
<i>Примидон</i>	↔	НИ

↔ = отсутствие эффекта на концентрацию в плазме (≤15%)

\*\* = повышение концентрации у единичных больных

↓ = снижение концентрации в плазме

НИ = не исследовалась

ПЭП = противоэпилептический препарат

### *Другие лекарственные взаимодействия*

#### *Дигоксин*

В исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой концентрации дигоксина в плазме при одновременном приеме с препаратом Топамакс® уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этого наблюдения не выяснена. При назначении или отмене препарата Топамакс® больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить рутинному мониторингованию концентрации дигоксина в сыворотке.

#### *Средства, угнетающие ЦНС*

Совместное применение препарата Топамакс® и алкоголя или других препаратов, вызывающих угнетение функции центральной нервной системы (ЦНС) не исследовалось. Не рекомендуется принимать Топамакс®

совместно с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

#### *Зверобой продырявленный (St John's Wort, Hypericum perforatum)*

При совместном применении топирамата и Зверобоя продырявленного может возникать риск снижения плазменных концентраций, приводящий к потере эффективности. Клинических исследований по изучению данного потенциального взаимодействия не проводилось.

#### *Пероральные контрацептивы*

В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых добровольцев при совместном применении перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтиндрона и 35 мкг этинилэстрадиола с препаратом Топамакс® в дозах от 50 до 200 мг/день, при отсутствии других лекарственных средств, последний не вызывал статистически значимых изменений средней концентрации (AUC) ни одного из компонентов перорального контрацептива. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось в другом исследовании, при применении препарата Топамакс® в дозах 200, 400 и 800 мг/день (18%, 21% и 30%, соответственно) при применении у пациентов с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. В обоих исследованиях препарат Топамакс® (50-200 мг/день у здоровых добровольцев и 200-800 мг/день у пациентов с эпилепсией) не оказывал существенного влияния на концентрацию норэтиндрона. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с препаратом Топамакс®. Больным, 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 совместном применении с препаратом Топамакс® в дозе 200 мг в сутки. У больных с биполярным расстройством применение препарата Топамакс® в дозах до 200 мг в сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг в сутки) AUC лития повышалась на 26%. Необходимо контролировать концентрацию лития в плазме крови при совместном применении с препаратом Топамакс®.

#### *Рисперидон*

Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным приемом препарата Топамакс у здоровых добровольцев и многократным приемом препарата Топамакс® у больных с биполярными нарушениями, дали аналогичные результаты. При совместном применении топирамата с повышением доз 100, 250 и 400 мг/день наблюдалось снижение системной концентрации рисперидона (применявшегося в дозах от 1 до 6 мг/день) (16% и 33% для равновесной AUC при дозах 250 и 400



мг/день, соответственно). Однако различия в AUC для общих активных фракций между лечением только рисперидоном и комбинированным лечением с топираматом не были статистически значимыми. Наблюдалось минимальные изменения в фармакокинетике общей активной фракции (рисперидон + 9-гидроксириперидон) и не наблюдалось изменений для 9-гидроксириперидона. Не наблюдалось значительных изменений системной концентрации общей активной фракции рисперидона или топирамата. При добавлении топирамата к существующей терапии рисперидоном (1-6 мг/день), побочные действия отмечались чаще, чем при применении топирамата (250-400 мг/день) (90% и 54%, соответственно). Наиболее часто отмечавшиеся побочные действия, при добавлении топирамата к терапии рисперидоном, были: сонливость (27% и 12%), парестезия (22% и 0%) и тошнота (18% и 9% соответственно).

#### *Гидрохлоротиазид*

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев, в котором оценивалась фармакокинетика гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12 часов) в равновесном состоянии при раздельном и при совместном применении. Результаты данного исследования показали, что при добавлении гидрохлоротиазида к топирамату, происходит увеличение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) топирамата на 27% и площади под кривой концентрация/время (AUC) топирамата на 29%. Клиническая значимость данных изменений не известна. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. Результаты клинических лабораторных исследований показали снижение содержания калия в сыворотке крови после приема топирамата или гидрохлоротиазида, которые были выше при комбинированном применении гидрохлоротиазида и топирамата.

#### *Метформин*

В исследовании лекарственного взаимодействия препарата, проведенное у здоровых добровольцев, оценивалась плазменная фармакокинетика метформина и топирамата в равновесном состоянии, при применении метформина самостоятельно и совместно с топираматом. Результаты этого исследования показали, что средние значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-12h}$  метформина увеличиваются на 18% и 25%, соответственно, в то же время средний кажущийся клиренс (CL/F) снижается на 20%, при совместном приеме метформина с топираматом. Топирамат не влиял на  $t_{max}$  метформина. Клиническая значимость влияния топирамата на фармакокинетику метформина не выяснена. По всей видимости, плазменный клиренс топирамата при пероральном приеме, уменьшается при приеме совместно с метформином. Степень изменения клиренса неизвестна. Клиническая значимость влияния метформина на фармакокинетику топирамата неясна. При добавлении или отмене препарата Топамакс® пациентам,

принимающим лечение метформином, необходимо проводить тщательный рутинный контроль за состоянием пациентов с целью обеспечения адекватного контроля диабетического заболевания.

#### *Пиоглитазон*

В исследовании лекарственного взаимодействия, проведенном у здоровых добровольцев, оценивалась плазменная фармакокинетика топирамата и пиоглитазона в равновесном состоянии, при отдельном применении и при совместном применении. Наблюдалось снижение  $AUC_{\tau,ss}$  пиоглитазона на 15%, при этом значение  $C_{max,ss}$  не изменялось. Данное наблюдение не имело статистической значимости. Кроме того, было отмечено снижение значений  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{\tau,ss}$  активного гидрокси-метаболита на 13% и 16%, соответственно, а также, снижение  $C_{max,ss}$  и  $AUC_{\tau,ss}$  активного кето-метаболита на 60%. Клиническая значимость этих наблюдений не известна. При добавлении топирамата к терапии пиоглитазоном или добавлении пиоглитазона к терапии топираматом, необходимо проводить тщательный рутинный контроль за состоянием пациентов с целью обеспечения адекватного контроля диабетического заболевания.

#### *Глибурид*

Исследование лекарственного взаимодействия препарата, проведенное у пациентов с диабетом 2 типа, оценивало фармакокинетику равновесного состояния глибурида (5 мг/день) при монотерапии и при совместном приеме с топираматом (150 мг/день). Наблюдалось снижение  $AUC_{24}$  глибурида на 25% при приеме топирамата. Системная концентрация активных метаболитов, 4-*транс*-гидрокси-глибурида (M1) и 3-*цис*-гидрокси-глибурида (M2), также, снижалась на 13% и 15%, соответственно. Совместное применение глибурида не оказывало влияния на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии.

При добавлении топирамата к терапии глибуридом или добавлении глибурида к терапии топираматом, необходимо проводить тщательный рутинный контроль за состоянием пациентов с целью обеспечения адекватного контроля диабетического заболевания.

#### Другие формы взаимодействия

##### *Средства, предрасполагающие к нефролитиазу*

Совместное применение препарата Топамакс® с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения препаратом Топамакс® следует избегать использования препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, повышающие риск образования камней в почках.

##### *Вальпроевая кислота*

Комбинированное применение препарата Топамакс® и вальпроевой кислоты у больных, 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. Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием.

Гипотермия, определяемая как непреднамеренное снижение общей температуры тела до  $<35^{\circ}\text{C}$ , отмечалась при совместным применением топирамата и вальпроевой кислоты, как в сочетании с гипераммонемией, так и без нее. Данная побочная реакция у пациентов, получающих совместную терапию препарата Топамакс<sup>®</sup> с вальпроатом может наблюдаться после начала лечения препаратом Топамакс<sup>®</sup> или после увеличения ежедневной дозы препарата.

#### Дополнительные фармакокинетические исследования лекарственного взаимодействия

Для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между препаратом Топамакс<sup>®</sup> и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований. Ниже приведены изменения, в результате взаимодействия, значений  $C_{\text{max}}$  или AUC. Вторая колонка (концентрация сопутствующего лекарственного средства) предоставляет информацию о том, что происходит с концентрацией сопутствующего лекарственного средства, указанного в первой колонке, при добавлении к нему топирамата. Третья колонка (концентрация топирамата) описывает то, как сопутствующее лекарственное средство, указанное в первой колонке, изменяет концентрацию топирамата.

Добавляемое лекарственное средство	Концентрация добавляемого лекарственного средства <sup>a</sup>	Концентрация топирамата <sup>a</sup>
Амитриптилин	↔ увеличение $C_{\text{max}}$ и AUC метаболита нортриптилина на 20%	не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	↔ увеличение AUC восстановленного метаболита на 31%	не исследовалось
Пропранолол	↔ увеличение $C_{\text{max}}$ для 4-ОН пропранолола на 17% (при приеме топирамата 50 мг каждые 12 часов)	увеличение $C_{\text{max}}$ на 9% и 16%, увеличение AUC на 9% и 17% (при приеме пропранолола 40мг и 80 мг соответственно каждые 12 часов)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и	увеличение AUC на 20%

	уменьшение дезацетилдилтиазема на 18%, и ↔ для N- деметилдилтиазема	
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (при приеме топирамата 50 мг каждые 12 часов) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> выражена в % от значений  $C_{\max}$  и AUC при монотерапии

↔ = отсутствие изменений  $C_{\max}$  и AUC ( $\leq 15\%$  от исходных данных) исходного вещества

<sup>b</sup> При многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

### Особые указания

Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс<sup>®</sup>, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Как и в случае с другими ПЭП, у некоторых пациентов может наблюдаться увеличение частоты приступов или появление новых типов приступов при лечении топираматом. Эти явления могут быть следствием передозировки, снижения концентрации в плазме совместно используемых ПЭП, прогрессирования заболевания или парадоксального эффекта. Очень важна адекватная гидратация при применении топирамата. Гидратация может снизить риск развития нефролитиаза (см. ниже). Правильная гидратация до и во время таких действий, как физические упражнения или воздействие тепла, может снизить риск побочных реакций, связанных с теплом.

#### *Нарушение функции почек*

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных 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 больных с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контроля припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

#### *Олигогидроз*

Олигогидроз (сниженное потоотделение) и ангидроз отмечались при применении препарата Топамакс<sup>®</sup>. Снижение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) может наблюдаться, особенно у маленьких детей, подвергшихся воздействию высоких температур окружающей среды.

Адекватная гидратация при использовании препарата Топамакс® является очень важной. Гидратация может снизить риск мочекаменной болезни. Правильная гидратация до и во время таких мероприятий, как физические упражнения или воздействие высоких температур может снизить риск температурозависимых нежелательных явлений.

#### *Расстройства настроения/депрессия*

При лечении препаратом Топамакс® наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии.

#### *Суицидальные попытки*

При применении противосудорожных препаратов, включая препарат Топамакс®, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов показал увеличение риска появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого риска неизвестен, исходя из имеющихся данных не исключается вероятность повышенного риска для топирамата.

Частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0.5% у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652) по сравнению с 0.2% у пациентов, принимавших плацебо (у 8 человек из 4045). Один случай суицида был отмечен у пациента, получавшего топирамат.

Поэтому необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальной направленности и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальной направленности или суицидального поведения.

#### *Нефролитиаз*

У некоторых больных, 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 области почек или боль в боку.

Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч., в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза. Ни один из вышеперечисленных факторов риска не позволяет достоверно прогнозировать образование камней во время терапии топираматом.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\leq 70$  мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью, в связи со снижением плазменного и почечного клиренса топирамата. Рекомендации относительно дозирования у пациентов со сниженной функцией почек указаны в разделе «Способ применения и дозы».

### *Нарушение функции печени*

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

### *Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома*

При применении препарата Топамакс® 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 в течение 1 месяца после начала применения препарата Топамакс®. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у больных до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении препарата Топамакс® как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой лечение включает прекращение приема препарата Топамакс®, 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.

### *Дефект поля зрения*

Были отмечены случаи дефекта поля зрения, независимо от повышенного внутриглазного давления, у пациентов, получавших топирамат. Большинство из этих случаев были обратимы после прекращения приема топирамата. В случае проявления дефекта поля зрения на любом этапе лечения топираматом, следует рассмотреть возможность отмены лекарственного средства.

### *Метаболический ацидоз*

При применении препарата Топамакс® может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, прием топирамата может привести к снижению концентрации гидрокарбонатов в крови в среднем на 4 ммоль/л при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации бикарбонатов в сыворотке крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации бикарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения препаратом Топамакс®. Уровень снижения концентрации обычно

слабый или умеренный (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 бикарбонатов 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 бикарбонат-снижающий эффект топирамата.

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Эффект топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, системно не изучался ни у детей ни у взрослых.

В связи с вышеизложенным, при лечении препаратом Топамакс® рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации бикарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистенции, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием препарата Топамакс® (с постепенным снижением дозы).

Топирамат следует использовать с осторожностью у пациентов с состояниями или принимающими процедуры, являющимися фактором риска метаболического ацидоза.

#### *Нарушение когнитивной функции*

Когнитивные нарушения при эпилепсии являются многофакторными и могут быть связаны с исходной этиологией, с эпилепсией или с анти-эпилептическим лечением. В литературе были описаны случаи нарушения когнитивной функции у взрослых во время лечения топираматом, при которых потребовалось снижение дозы или прекращение лечения. Тем не менее, исследования, касающиеся когнитивных нарушений у детей, получавших топирамат являются недостаточными и требуют дополнительного изучения.

#### *Гипераммониемия и энцефалопатия*

Гипераммониемия с энцефалопатией или без нее отмечалась на фоне лечения топираматом. Наблюдавшаяся гипераммониемия, связанная с применением топирамата, была дозозависимой. Гипераммониемия чаще отмечалась при применении топирамата совместно с вальпроевой кислотой.

У пациентов, у которых развивается необъяснимая летаргия или изменения психического статуса, связанные с монотерапией или комбинированной терапией топираматом, рекомендуется рассмотреть вероятность гипераммониемической энцефалопатии и необходимость измерения уровней аммиака.

#### *Усиленное питание*

У некоторых пациентов может наблюдаться потеря веса во время лечения топираматом. Рекомендуется проводить контроль веса у пациентов, принимающих лечение топираматом. Если пациент теряет вес при лечении препаратом Топамакс®, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

#### *Непереносимость сахарозы*

Данное лекарственное средство содержит сахарозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, мальабсорбции глюкозы-галактозы или сахарозо-изомальтазной недостаточности, не должны принимать это лекарственное средство.

#### *Беременность и период лактации*

##### *Риск, связанный с эпилепсией и в целом с побочными действиями*

Женщинам с репродуктивным потенциалом необходимо получить консультацию специалиста. Следует пересмотреть необходимость в лечении противосудорожными препаратами в случае планирования беременности. Следует избегать внезапного прекращения противоэпилептической терапии у женщин, принимающих лечение от эпилепсии, поскольку это может привести к эпилептическим припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка.

По возможности, следует отдать предпочтение монотерапии, поскольку терапия несколькими противоэпилептическими препаратами, в зависимости от совместно применяемого противоэпилептического средства, может быть связана с более высоким риском врожденных пороков развития в сравнении с монотерапией.

##### *Риск, связанный с применением топирамата*

Данные из реестров по беременности показывают, что у младенцев, которые подвергались воздействию монотерапии топираматом, наблюдались:

- повышенный риск врожденных пороков развития (в частности, «заячья губа»/«волчья пасть», гипоспадия и аномалии, связанные с различными системами организма) после воздействия в течение первого триместра. Данные по беременности Североамериканского реестра противоэпилептических препаратов при монотерапии топираматом показали примерно в 3 раза более высокую частоту основных врожденных пороков развития, по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, другие данные показывают наличие более высокого риска тератогенных эффектов, связанных с применением противоэпилептических препаратов в комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией;
- более высокая частота случаев рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г) по сравнению с контрольной группой;
- повышение распространенности случаев рождения детей с низкой массой для определенного гестационного возраста (SGA; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля с поправкой на их



гестационный возраст, с распределением по полу). Долгосрочные последствия данных наблюдений относительно SGA не определены. Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется использовать высокоэффективные средства контрацепции и рассмотреть альтернативные методы лечения.

#### *Показание эпилепсия*

Рекомендуется рассмотреть альтернативные методы лечения у женщин с репродуктивным потенциалом. При применении топирамата у женщин с репродуктивным потенциалом, рекомендуется использование высокоэффективных средств контрацепции и полное информирование женщины об известных рисках неконтролируемой эпилепсии на течение беременности и потенциальных рисках лекарственного препарата для плода. При планировании беременности, женщине рекомендуется до зачатия пройти консультацию врача, в целях переоценки лечения, а также, рассмотреть другие возможности лечения. В случае приема препарата в течение первого триместра беременности, необходимо осуществлять тщательное дородовое наблюдение.

Оценка степени экскреции топирамата с грудным молоком женщин не проводилась в контролируемых исследованиях. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат активно экскретируется с грудным молоком. Поскольку многие препараты экскретируются с грудным молоком, необходимо принять решение об отказе от грудного вскармливания или прекращении приема препарата, принимая во внимание важность терапии препаратом для матери.

#### *Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (включая вождение автомобиля), т.к. препарат может вызывать сонливость, головокружение, нарушения зрения.

### **Передозировка**

*Симптомы:* судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации движений, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая Топамакс®.

Передозировка препаратом Топамакс® может вызвать тяжелый метаболический ацидоз.

*Лечение:* при острой передозировке препаратом Топамакс®, если незадолго перед этим больной принимал пищу, необходимо сразу же промыть желудок или вызвать рвоту. В исследованиях *in vitro* было показано, что

активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости следует провести симптоматическую терапию. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 60 капсул во флаконах из полиэтилена. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

В сухом месте при температуре не выше 25°C.  
Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок хранения**

2 года  
Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель**

Янссен-Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико

#### **Упаковщик и выпускающий контроль**

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия.

***Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:***

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан  
050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)