ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ТОПИРАМАТ

Регистрационный номер: ЛП-007651
Торговое наименование: Топирамат
Международное непатентованное или группировочное наименование: топирамат
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
1 таблетка 25 мг содержит:
Действующее вещество: топирамат – 25,00 мг;
Вспомогательные вещества: маннитол – 34,40 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 18,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 8,10 мг; кроскармелоза натрия – 2,70 мг; магния стеарат – 1,35 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,45 мг.
Состав оболочки: поливиниловый спирт – 1,50 мг; макрогол-4000 – 0,75 мг; титана диоксид – 0,60 мг; тальк – 0,15 мг;
1 таблетка 50 мг содержит:
Действующее вещество: топирамат – 50,00 мг;
Вспомогательные вещества: маннитол – 68,80 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 36,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 16,20 мг; кроскармелоза натрия – 5,40 мг; магния стеарат – 2,70 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,90 мг.
Состав оболочки: поливиниловый спирт – 12,00 мг; макрогол-4000 – 6,00 мг; титана диоксид – 4,80 мг; тальк – 1,20 мг.
1 таблетка 100 мг содержит:
Действующее вещество: топирамат – 100,00 мг;
Вспомогательные вещества: маннитол – 137,60 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 72,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 32,40 мг; кроскармелоза натрия – 10,80 мг; магния стеарат – 5,40 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,80 мг.
Состав оболочки: поливиниловый спирт – 6,00 мг; макрогол-4000 – 3,00 мг; титана диоксид – 2,40 мг; тальк – 0,60 мг.
1 таблетка 200 мг содержит:
Действующее вещество: топирамат – 200,00 мг;
Вспомогательные вещества: маннитол – 275,20 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 144,00 мг; крахмал прежелатинизированный – 64,80 мг; кроскармелоза натрия – 21,60 мг; магния стеарат – 10,80 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,60 мг.
Состав оболочки: поливиниловый спирт – 12,00 мг; макрогол-4000 – 6,00 мг; титана диоксид – 4,80 мг; тальк – 1,20 мг.

Описание:
Дозировка 25 мг: 50 мг и 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета. На разрезе ядро белого или почти белого цвета.
Дозировка 200 мг: капсулевидные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета. На разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства
Код АТХ: N03AX11

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфаматзамещенных моносахаридов.
Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейронов. Топирамат повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМК$_A$-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК$_A$-рецепторов, препятствует активации каинатных/каинатсвязывающих подтипов каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) – рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат усиливает активность некоторых ферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду — известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.
Фармакокинетика
Абсорбция
Топирамат всасывается быстро и эффективно. Его биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность топирамата. После приема внутрь 100 мг топирамата максимальная концентрация в плазме (Cmax) 1,5 мг/мл достигается в течение 2-3 часов.
Распределение
С белками плазмы связывается 13–17% топирамата. После однократного приема в дозе до 1200 мг средний объем распределения (V_d) составляет 0,55–0,8 л/кг. Величина V_d зависит от пола: у женщин он составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывает с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин.
Метаболизм
После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы. Однако у пациентов, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, метаболизм топирамата повышается до 50%. Из плазмы, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов, образующихся путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования.
Выведение
Основным путем выведения неизмененного топирамата (70%) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс топирамата составляет примерно 20 мл/мин. Топирамат обладает низкой межиндивидуальной вариабельностью плазменных концентраций. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация-доза» (AUC) в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У пациентов с нормальной функцией почек для достижения равновесной концентрации в плазме может понадобиться от 4 до 8 дней. Величина C_{max} после многократного перорального приема 100 мг препарата дважды в день в среднем составила 6,76 мкг/мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг дважды в день $T_{1/2}$ топирамата из плазмы в среднем составил 21 ч.
У пациентов с нарушениями функции почек средний и тяжелый степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина 570 мл/мин), как следствие возможно повышение равновесной концентрации (C_{ss}) топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Кроме того, пациентам с нарушениями функции почек требуется большее времени для достижения равновесной концентрации топирамата в плазме. Пациентам со средней или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется применение половины рекомендованной начальной дозы.
Топирамат эффективно выводится из плазмы путем гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже количества, требующегося для поддержания противоэпилептической активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время сеанса гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы препарата. При коррекции дозы следует принимать во внимание:
- продолжительность гемодиализа;
- величину клиренса используемой системы гемодиализа;
- эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26% у пациентов *с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени*. Поэтому пациентам с печеночной недостаточностью следует принимать топирамат с осторожностью.
У пожилых пациентов без клинически выраженных почечных нарушений 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 увеличении дозы, в AUC и C_{max} в плазме возрастает пропорционально повышению дозы. Следует учитывать тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а его $T_{1/2}$ более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрация топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентрации топирамата в плазме.

Показания к применению
Эпилепсия
В качестве средства монотерапии:
- у взрослых и детей старше 3-х лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

В составе комплексной терапии:
- у взрослых и детей старше 3-х лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-ГастО.

Мигрень
Профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение топирамата для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы);
- как средство профилактики приступов мигрени в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Тератогенные тератогенные свойства у мышей, крыс, кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер. Специальных контрольных исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин, данные учета беременностей свидетельствуют, что у младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение I триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных частей и систем организма). Указанные порок развития были зафиксированы как при монотерапии топиратом, так и при его применении в рамках политерапии. Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топиратом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдается при приеме всех доз и особенно высокий при дозе 200 мг/сут. У женщин, получавших топиратомт, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием топирамата. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии топиратомт свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается как при высоких доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ была средней среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена. Во время терапии топиратомом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции.
Применение топирамата при беременности у женщин с неконтролируемой эпилепсией оправдано лишь в том случае, когда потенциальная польза от применения препарата для матери превышает возможный риск для плода. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска применения топирамата, так и при его применении в рамках политерапии. Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топиратомом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдается при приеме всех доз и особенно высокий при дозе 200 мг/сут. У женщин, получавших топиратомт, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием топирамата. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии топиратомт свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается как при высоких доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ была средней среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена. Во время терапии топиратомом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции.
Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экспоненциально проникает с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топиратомом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери.
При исследовании у животных не было обнаружено влияния топирамата на фертильность. Эффект топирамата в отношении фертильности у людей не установлен.

Способ применения и дозы
Внутрь, проглатывая таблетку целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи. Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать применение топирамата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы.
Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки, а также припадки на фоне синдрома Леннокса-ГастО
Применение в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами у взрослых пациентов
Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторые пациенты могут понадобиться дозы, превышающие 400 мг/сут. Максимальная суточная доза 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25-50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25-50 (100) мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения топиратом Топирамат не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Топирамат применяется в комбинации во всем возрастным пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболеваний почек (см. раздел «Особые указания»).
Комбинированная противоэпилептическая терапия у детей старше 3 лет
Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топирамат в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая ее на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу увеличивать на 1-3 мг/кг в день и принимать ее в два приема до достижения оптимального клинического эффекта. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Суточная доза 30 мг/кг обычно хорошо переносится.
Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)
Монотерапия: общие положения
При отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов с целью монотерапии топиратомом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противоэпилептические препараты, по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели.
При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких случаях, при наличии клинических показаний, дозу топирамата Топирамат можно увеличивать.
Монотерапия: взрослые
В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 мг или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная суточная доза топирамата у взрослых пациентов составляет 100 мг/сут, при приеме препарата перед сном. Затем дозу можно увеличивать на 25-50 (100) мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения топиратом Топирамат не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Топирамат применяется в комбинации во всем возрастным пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболеваний почек (см. раздел «Особые указания»).
Комбинированная противоэпилептическая терапия у взрослых пациентов
Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топирамат в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая ее на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу увеличивать на 1-3 мг/кг в день и принимать ее в два приема до достижения оптимального клинического эффекта. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Суточная доза 30 мг/кг обычно хорошо переносится.
Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)
Монотерапия: общие положения
При отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов с целью монотерапии топиратомом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противоэпилептические препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели.
При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких случаях, при наличии клинических показаний, дозу топирамата Топирамат можно увеличивать.
Монотерапия: взрослые
В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 мг или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная суточная доза топирамата у взрослых пациентов составляет 100 мг/сут, при приеме препарата перед сном. Затем дозу можно увеличивать на 25-50 (100) мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения топиратом Топирамат не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Топирамат применяется в комбинации во всем возрастным пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболеваний почек (см. раздел «Особые указания»).
Дети: общие положения
Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфаматзамещенных моносахаридов.
Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейронов. Топирамат повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМК$_A$-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК$_A$-рецепторов, препятствует активации каинатных/каинатсвязывающих подтипов каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) – рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат усиливает активность некоторых ферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду — известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.
Дети: общие положения
Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, чем у взрослых: понижение аппетита, повышение аппетита, гиперкинезия, ацидоз, гипоалиемия, повешенные нарушения, агрессивные реакции, агитация, нарушение заикания, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусовая брадикардия, плоское самочувствие, нарушения походки.
Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: зоонофобия, психиатрические нарушения, вертиго, ретиты, гиперемия, пиркоки, нарушение способности к обучению.

Передозировка
Признаки и симптомы передозировки: 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 были тяжелыми, но были отмечены случаи после передозировок с использованием свеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топиратома может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»).
Известны случаи передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что привело к коме, продолжавшейся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня симптомы передозировки разрешились.
Тяжкие: в случае тяжкой передозировки прием препарата Топирамат следует прекратить, назначив симптоматическую поддерживающую терапию до тех пор, пока клиническая токсичность не будет снижена или устранена. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное пользование обильным потреблением жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Влияние топирамата на конкурентно другие противоэпилептические препараты (ПЭП)
Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их C_{ss} в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение уровня фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением в данных случаях специфического ферментного изофермы фермента системы цитохрома P450 (изофермента CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развивается клинически значимая токсичность, необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на C_{ss} последнего при дозах топирамата 100–400 мг/сут. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) C_{ss} топирамата не изменялась.
Топирамат ингибирует изофермент системы цитохрома P450 (изофермент CYP2C19), в связи с чем может взаимодействовать с его субстратом (диазепамом, имипрамином, мокситромином, прогуанилом, омепразолом).
Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата
Фенитоин и карбамазепин снижают концентрацию топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения топиратомом может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме. С сведовательно, не требует изменения дозы топирамата. Результаты этих взаимодействий суммированы в нижеприведенной таблице.

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

1 — Отсутствие эффекта,
** — Повышение концентрации у единичных пациентов,
~ — Снижение концентрации в плазме,
НИ — Не исследовалась.
Другие лекарственные взаимодействия
Диоксин. В исследовании с использованием однократной дозы AUC *дигоксина* в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшилась на 12%. Клиническое значение этого наблюдения неясно. При назначении топирамата пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить контролированию концентрации дигоксина в сыворотке.
Средства, угнетающие ЦНС. В рамках клинических исследований последствия одновременного приема топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими ЦНС, не изучались. Не рекомендуется принимать топиратомвместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.
Зверобой продырявленный. При совместном приеме топирамата и препаратов на основе зверобоя *продырявленного (Hypericum perforatum)* концентрация топирамата в плазме может снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинически исследований взаимодействия топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.
Пероральные контрацептивы. В исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50 - 800 мг в день не оказывал существенного влияния на системную экспозицию норэтистерона, но вызывал снижение системной экспозиции этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200 - 800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений неясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у пациенток, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топиратомом. Пациенткам, принимающим эстроногодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций, обратившись к своему врачу при появлении «прорывных» кровотечений.
Литий. У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У пациентов с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.
Растворители. Фармакокинетика лекарственных средств при одноразовом и многократном приеме топирамата здоровыми добровольцами и больными с бипольным расстройством дали одинаковые результаты. При одновременном приеме топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг/сут AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг/сут, снижается, соответственно, на 16 и 33%. При этом фармакологическая активность 9-гидроксирисперидона не изменилась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата в ходе плоских анализов из этих исследований не оценивалось. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно.
Гидрохлоротиазид. Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12 часов). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида C_{max} топирамата увеличивается на 27% и AUC топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топиратомт, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетика гидрохлоротиазида не подвергалась значимому изменению при сопутствующей терапии топиратомом. Клинические исследования показали уменьшение в сыворотке крови калия после приема топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более значительным при совместном приеме гидрохлоротиазида с топиратомом.
Метформин. Лекарственное взаимодействие у здоровых добровольцах, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение AUC и C_{max} метформина на 18% и на 25%, соответственно. Клиренс метформина при одновременном приеме с топиратомом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на T_{max} метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на топирамат неизвестна. При одновременном приеме топирамата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние пациентов для оценки течения сахарного диабета.
Пиоглитазон. Лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15% без изменения C_{max} препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение C_{max} и AUC на 13% и на 16% соответственно, а для активного метаболита M-III было выявлено снижение и C_{max} и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременном применении пациентами топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациентов для оценки течения сахарного диабета.
Глибенкламид. Было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии, принимаемого эксперимент или одновременно с топиратомом (150 мг/сут) у больных сахарным диабетом типа 2. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также была снижена средняя экспозиция 4-трans-гидроксиглибенкламида и 3-цис-гидроксиглибенкламида (соответственно, на 13% и 15%). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При одновременном приеме топирамата и глибенкламида (или назначении глибенкламида больным, получающим топиратомт), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.
Другие препараты. Одновременное применение топирамата с пероксисомальным ингибитором, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения топиратомом следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.
Вальпроевая кислота. Комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у пациентов, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммиониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки оказывают преходящий характер (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). В ходе неблагоприятной реакции не выявлено фармакокинетическим взаимодействием. При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непредвиденное снижение температуры тела ниже 35 °С) в сочетании с гипераммиониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата.
Антикоагулянтные средства, антагонисты витамина К. Одновременное применение с антикоагулянтными средствами, антагонистами витамина К может приводить к уменьшению МНО (Международного нормализованного отношения). Во время терапии топиратомом рекомендуется чаще проводить коагулянтные тесты.
Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топиратомом и другими лекарственными препаратами были проведен ряд клинических исследований. Результаты этих взаимодействий суммированы в нижеприведенной таблице.

Добавляемое ЛС	Концентрация добавляемого ЛС*	Концентрация топирамата*
Амитриптилин	Увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20%	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (пероорально и п/к)	++	++
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31%	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение C_{max} для 4-ОН пропранолола на 17% (топиратомт 50 мг)	Увеличение C_{max} на 9% и 16%; AUC на 9% и 17% для пропранолола 40 и 80 мг каждые 12 ч соответственно
Суматриптан (пероорально и подкожно)	++	Не исследовалось
Пиоглитазон	++	++
Диптиазем	Уменьшение AUC диптиазема на 25% и дезацетилдиптиазема на 18%; ↔ для N-Дезметилдиптиазема	Увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	++	++
Флунаризин	Увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12ч)**	++

* — *Выражена в % от значений C_{max} в плазме крови и AUC при монотерапии.*
↔ — *Отсутствие влияния на AUC (±15% от значений данных).*
** — *При многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.*

Особые указания
Все злокачественности от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая топиратомт, следует отменить постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических исследованиях дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени, для достижения оптимальной терапии топиратомт постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топирамат, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль. Если в случае применения других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов, принимающих топиратомт, наблюдается повышение частоты припадков или новые типы припадков. Данное явление может являться последствием перепрозорции, снижением концентрации совместно принимаемых противоэпилептических препаратов, прогрессированием заболевания или же парадоксального эффекта. Скорость выведения ноны зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться интервал до 15 дней, в отличие от 4-8 дней при нормальной функцией почек.
Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (см. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов и переносимость). Нарушение функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.
Олигоалгоз
При терапии топиратомом возможно возникновение олигоигоаза (уменьшение потоотделение) и ангидроза. Уменьшение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникнуть у детей, подвергнувшихся высокой температуры окружающей среды. В этой связи, при терапии топиратомом, нужно внимательно наблюдать за температурой тела у пациентов, подвергающихся риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.
Расстройства настроения/депрессия
При лечении топиратомом наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии.
Суицидальные мысли
При применении противоэпилептических препаратов, включая топирамат, увеличивается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний.
Мета-анализ плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований показал, что риск приема противоэпилептических средств по сравнению с 0,24% пациентов, получавших плацебо,
0,43 равен. Риск возрастает в ранние сроки после начала приема препарата. Данный риск был зафиксирован в двойном слепом исследовании бипольного расстройства, а отмечен он в ходе исследований эпилепсии, а также для других показаний.
Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и назначать соответствующее лечение.
Необ