МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Топалепсин®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-006758/09- 100118
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Топалепсин®

Международное непатентованное наименование: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка 25 мг содержит:

действующее вещество: топирамат в пересчете на 100 % вещество – 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 12,5 мг; крахмал кукурузный – 7,5 мг; крахмал прежелатинизированный – 12 мг; лактозы моногидрат – 17,5 мг; кросповидон – 2,5 мг; кремния диоксид коллоидный – 1 мг; кроскармеллоза натрия – 1,5 мг; магния стеарат – 0,5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2 мг, макрогол 6000 – 0,32 мг; глицерол – 0,32 мг; тальк – 0,68 мг; титана диоксид – 0,432 мг; краситель железа оксид красный – 0,008 мг; лактозы моногидрат – 0,24 мг.

Одна таблетка 50 мг содержит:

действующее вещество: топирамат в пересчете на 100 % вещество – 50 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 25 мг; крахмал кукурузный – 15 мг; крахмал прежелатинизированный – 24 мг; лактозы моногидрат – 35 мг; кросповидон – 5 мг; кремния диоксид коллоидный – 2 мг; кроскармеллоза натрия – 3 мг; магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4 мг, макрогол 6000 – 0,64 мг; глицерол – 0,64 мг; тальк – 1,36 мг; титана диоксид – 0,864 мг; краситель железа оксид красный – 0,016 мг; лактозы моногидрат – 0,48 мг.

Одна таблетка 100 мг содержит:

действующее вещество: топирамат в пересчете на 100 % вещество – 100 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг; крахмал кукурузный – 30 мг; крахмал прежелатинизированный – 48 мг; лактозы моногидрат – 70 мг; кросповидон – 10 мг; кремния диоксид коллоидный – 4 мг; кроскармеллоза натрия – 6 мг;

магния стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 8 мг, макрогол 6000 – 1,28 мг; глицерол – 1,28 мг; тальк – 2,72 мг; титана диоксид – 1,728 мг; краситель железа оксид красный – 0,032 мг; лактозы моногидрат – 0,96 мг.

Одна таблетка 200 мг содержит:

действующее вещество: топирамат в пересчете на 100 % вещество – 200 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 100 мг; крахмал кукурузный – 60 мг; крахмал прежелатинизированный – 96 мг; лактозы моногидрат – 140 мг; кросповидон – 20 мг; кремния диоксид коллоидный – 8 мг; кроскармеллоза натрия – 12 мг; магния стеарат – 4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 16 мг, макрогол 6000 – 2,56 мг; глицерол – 2,56 мг; тальк – 5,44 мг; титана диоксид – 3,456 мг; краситель железа оксид красный – 0,064 мг; лактозы моногидрат – 1,92 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-розового до розового с кремоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые. На изломе таблетки от белого до белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. $ГАМК_А$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_А$-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (альфа-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 топирамата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с

минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

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

Фармакокинетика

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Его биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность. С белками плазы связывается 13–17% топирамата. После однократного приема в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0,55–0,8 л/кг. Величина объема 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 пациентов, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышается до 50%. Из плазмы, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. Основным путем выведения неизмененного топирамата (70%) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс топирамата составляет 20–30 мл/мин. Фармакокинетика носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) в диапазоне доз 100–400 мг возрастает пропорционально дозе. У пациентов с нормальной функцией почек для достижения устойчивой концентрации в плазме может понадобиться от 4 до 8 дней. Величина максимальной концентрации (C_{max}) после многократного перорального приема 100 мг препарата дважды в сутки в среднем составила 6,76 мкг/мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг 2 раза в сутки период полувыведения топирамата из плазмы в среднем составил 21 ч.

У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина $\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 с помощью гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже количества,

требующегося для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы топирамата. При коррекции дозы следует принимать во внимание:

1) продолжительность гемодиализа,

2) величину клиренса используемой системы гемодиализа,

3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на гемодиализе.

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 пациентов без заболеваний почек плазменный клиренс топирамата не меняется.

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет.

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

Показания к применению

Эпилепсия

<u>В качестве средства монотерапии</u> – у взрослых и детей старше 3 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

<u>В составе комплексной терапии</u> – у взрослых и детей старше 3 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками; а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто.

Мигрень

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, детский возраст до 3 лет.

Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Почечная или печеночная недостаточность, нефроуролитиаз (в анамнезе, в том числе в семейном), гиперкальциурия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс и кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер.

Специальных контролируемых исследований, в которых топалепсин применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют о том, что у младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата *внутриутробно* в течение первого триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии.

Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты.

Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае монотерапии.

По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии топираматом свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата

внутриутробно. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Во время терапии топираматом 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 лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения.

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

Ограниченное число наблюдений позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин, поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

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, вне зависимости от приема пищи.

Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение с приема низких доз препарата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы.

Таблетки не рекомендуется делить на части.

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Монотерапия: общие положения

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

одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, концентрация топирамата в крови будет увеличиваться. В таких ситуациях, при наличии клинических показаний дозу топирамата можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг топирамата 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 2 приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг/сут, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг/сут. Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов без заболеваний почек.

Монотерапия: дети

Детям в возрасте старше 3 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0.5–1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 0.5–1 мг/кг/сут (суточную дозу делят на 2 приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорость ее повышения должны определяться клиническим результатом. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 3 лет составляет 100–400 мг/сут. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг/сут.

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

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сут. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в 2 приема. Некоторым пациентам может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25-50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с интервалами 1–2 недели дозу можно увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в 2 приема.

При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз/сут. Для достижения оптимального эффекта лечения топираматом не обязательно контролировать его концентрацию в плазме.

Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел «Особые указания»).

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 3 лет.

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в 2 приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг/сут) на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1–3 мг/кг и принимать ее в 2 приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают с дозировки 25 мг. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Мигрень

Рекомендуемая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг/сут. Если пациент не переносит такого режима повышения дозы, то можно увеличить интервалы между увеличениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. В клинических исследованиях пациенты получали различные суточные дозы топирамата, но не более 200 мг/сут.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

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

Гемодиализ

Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата, равную половине суточной дозы. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота которых была более 5% и превышала таковую в группе плацебо по крайней мере для одного из показаний в ходе контролируемых клинических исследований топирамата) являются: анорексия, понижение аппетита, замедленное мышление, депрессия, нарушения свободной речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и понижение массы тела.

Инфекции и инвазии: очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто: анемия; нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия; редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто: гиперчувствительность; частота не известна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто: анорексия, снижение аппетита; нечасто: метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко: гиперхлоремический ацидоз, гипераммониемическая энцефалопатия.

Нарушения психики: очень часто: депрессия, часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения свободной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушения поведения; нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций, расстройство патологическое мышление, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по

утрам, панические реакции, приподнятое настроение; редко: мания, паническое расстройство, чувство безысходности*, гипомания.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто: парестезии, сонливость, головокружение; часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение «мурашек» по телу; редко: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакций на раздражители.

Нарушения со стороны органа зрения: часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто: уменьшение остроты зрения, скотома, миопия*, странные ощущения в глазах*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко: односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушения подвижности глаза*.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: часто: вертиго, звон в ушах, боль в ухе; нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ушах, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, чувство жара; редко: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*; нечасто: одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа, дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, диарея;

часто: рвота, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой области, гастрит, неприятные ощущения в животе; нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: алопеция, сыпь, зуд; нечасто: ангидроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица; нечасто: синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, параорбитальный отек*, локализованная крапивница; частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке; нечасто: припухлость суставов*, скованность мышц, боль в боку, усталость в мышцах; редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия; нечасто: обострение мочекаменной болезни (камни в почках), недержание мочи при напряжении, гематурия, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечноканальцевый ацидоз*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения: очень часто: усталость; часто: повышенная температура тела, астения, раздражительность, нарушения походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто: гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства; редко: отек лица, кальциноз.

Изменение лабораторных показателей: очень часто: снижение массы тела; часто: увеличение массы тела*; нечасто: кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови, редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Нарушения социального функционирования: нечасто: нарушение способности к обучению.

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

Особые группы:

Дети:

Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, чем у взрослых: понижение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушения поведения, агрессивные реакции, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки.

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

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»). Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20–24 часа. Спустя 3–4 дня симптомы передозировки разрешились.

Лечение: При острой передозировке топирамата, 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100-400 мг/сут. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Влияние других ПЭП на концентрацию топирамата в плазме крови

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

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемый ПЭП	**Концентрация ПЭП**	**Концентрация топирамата**
Фенитоин	отсутствие эффекта (повышение концентрации в плазме у единичных больных)	снижение концентрации в плазме на 48%
Карбамазепин	отсутствие эффекта	снижение концентрации в плазме на 40%
Вальпроевая кислота	отсутствие эффекта	отсутствие эффекта
Фенобарбитал	отсутствие эффекта	не исследовано
Примидон	отсутствие эффекта	не исследовано

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой AUC

(«концентрация-время») дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС: в рамках клинических исследований последствия одновременного применения топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

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

Пероральные контрацептивы: в исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50-800 мг/сут не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг/сут - на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200-800 мг/сут. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Больные, принимающие эстрогенсодержащие контрацептивы, должны сообщать врачу о любых изменениях сроков и характера менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У пациентов с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

Рисперидон: исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топиратама в суточных дозах 250 мг или 400 мг AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг/сут,

снижается соответственно на 16% и 33%. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рисперидона / 9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимым, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27% и площади под кривой AUC топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом.

Метформин: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение максимальной концентрации и площади под кривой AUC метформина на 18% и на 25% соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном применении с топираматом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае добавления или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение площади под кривой AUC пиоглитазона на 15%, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой AUC на 13% и на 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и максимальной концентрации, и площади под кривой AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременном применении пациентами топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Глибенкламид: было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) у больных сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также была снижена системная экспозиция 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно на 13% и 15%). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. Обнаружено статистически недостоверное уменьшение AUC пиоглитазона на 15% при отсутствии изменения его Cmax. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты: одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. В период лечения топираматом 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 гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). Это неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием.

При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35°C) в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами были проведены клинические исследования. Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	**Концентрация добавляемого лекарственного средства[a]**	**Концентрация топирамата[a]**
Амитриптилин	увеличение C_{max} и AUC метаболи-	не исследовалось

	та нор-триптилина на 20%	
Дигидроэрготамин (внутрь и п/к)	↔	↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	не исследовалось
Пропранолол	увеличение C_{max} 4-OH пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение C_{max} на 9% и 16%, увеличение AUC на 9% и 17% (пропранолол 40 мг и 80 мг каждые 12 ч соответственно)
Суматриптан (внутрь и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и уменьшение дезацетилдилтиазема на 18% и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

[a] выражена в % от значений C_{max} и AUC при монотерапии

↔ отсутствие изменений C_{max} и AUC (≤ 15% от исходных данных)

[b] при многократном приеме одного флунаризина (монотерапия) наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

Особые указания

Противоэпилептические препараты, включая и топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. Для уменьшения дозы на 25–50 мг используют таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 25 или 50 мг. В клинических исследованиях дозу препарата уменьшали на 50–100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25–50 мг - у взрослых, получающих топирамат в дозе 100 мг/сут для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2–8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов, принимающих топирамат, наблюдается повышение частоты припадков или новые типы припадков. Данное явление может быть следствием передозировки, снижения концентрации совместно применяемых противоэпилептических препаратов, прогрессирования заболевания или парадоксального эффекта. Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентрации в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4–8 дней у пациентов с нормальной функцией почек.

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

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

Расстройства настроения/депрессия

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

Суициды/Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, включая топирамат, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний.

В двойных слепых клинических исследованиях частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0.5% у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652), что примерно в 3 раза выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0.2%; 8 человек из 4045). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат.

Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же об-

ращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в том числе в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

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

Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

При назначении топирамата пациентам с заболеваниями глаз в анамнезе, необходимо оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Дефекты полей зрения

Дефекты полей зрения наблюдались у пациентов, принимающих топирамат, независимо от наличия у них повышенного внутриглазного давления. В ходе клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер, и дефекты поля зрения исчезали после отмены терапии топираматом. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата, следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз

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

У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Влияние топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у детей и у взрослых.

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации бикарбонатов в сыворотке. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, глубокое куссмаулевское дыхание, диспноэ, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, такикардия или аритмия), рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Нарушение когнитивных функций

Нарушение когнитивных функций при эпилепсии имеет многофакторную природу, и может

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

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии и энцефалопатией или без нее (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел «Другие лекарственные взаимодействия»).

Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить уровень аммиака в крови.

Усиленное питание

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Топирамат действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызывать нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для больных, управляющих автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция больного на препарат.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10 таблеток с дозировкой 25 мг, 50 мг и 100 мг или по 4 таблетки с дозировкой 200 мг в контурной ячейковой упаковке.

По 28 таблеток с дозировкой 200 мг в банке из полипропилена или полиэтилена.

Каждая банка или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, или 7 контурных

ячейковых упаковок по 4 таблетки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель фирмы Ворожцова Е.Д.