МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003342-031215
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Топирамат Сандоз®

Регистрационный номер:

Торговое название: Топирамат Сандоз®.

Международное непатентованное название: топирамат.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 25 мг, содержит:

действующее вещество: топирамат - 25,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 18,712 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 5,00 мг; крахмал прежелатинизированный - 7,50 мг; карбоксиметилкрахмал натрия, тип А - 3,187 мг; магния стеарат - 0,60 мг; *состав оболочки:* опадрай белый 13В58802 - 1,80 мг (гипромеллозы 6 СР 59,75 % (1,0755 мг), титана диоксид 31,25 % (0,5625 мг), макрогол 8,00 % (0,144 мг); полисорбат 80 1,00 % (0,018 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 50 мг, содержит:

действующее вещество: топирамат - 50,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 37,425 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 10,00 мг; крахмал прежелатинизированный - 15,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия, тип А - 6,375 мг; магния стеарат - 1,20 мг; *состав оболочки:* опадрай желтый 13В52425 - 3,60 мг (гипромеллозы 6 СР 59,75 % (2,151 мг), титана диоксид 25,92 % (0,93312 мг), макрогол 8,00 % (0,288 мг); железа оксид желтый 5,33% (0,19188 мг), полисорбат 80 1,00 % (0,036 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой 100 мг, содержит:

действующее вещество: топирамат - 100,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат - 74,85 мг; микрокристаллическая целлюлоза - 20,00 мг;

крахмал прежелатинизированный - 30,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия, тип А - 12,75 мг; магния стеарат - 2,40 мг; *состав оболочки:* опадрай белый 13В58802 - 7,20 мг (гипромеллозы 6 СР 59,75 % (4,302 мг), титана диоксид 31,25 % (2,25 мг), макрогол 8,00 % (0,576 мг); полисорбат 80 1,00 % (0,072 мг).

Описание:

Таблетки 25 мг: круглые плоскоцилиндрической формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Таблетки 50 мг: круглые плоскоцилиндрической формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета.

Таблетки 100 мг: круглые плоскоцилиндрической формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX11.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе $ГАМК_А$-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 препарата в плазме крови от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых

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

Фармакокинетика

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Биодоступность составляет 81 %. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. С белками плазмы крови связывается 13-17 % топирамата. После однократного приема в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0,55-0,80 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 повышался до 50 %. Из плазмы крови, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. Основным путем выведения неизменного топирамата (70%) 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 пациентов с нормальной функцией почек устойчивая концентрация топирамата в плазме крови достигается на 4-8 день. 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 ($T_{1/2}$) топирамата из плазмы крови в среднем составил 21 ч.

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) плазменный и почечный клиренс топирамата снижается. 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 крови путем 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 крови во время гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы топирамата. 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 применять топирамат с осторожностью.

У пожилых пациентов, не страдающих заболеваниями почек, плазменный клиренс топирамата не меняется.

Топирамат эффективно выводится из плазмы крови путем гемодиализа.

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетические параметры топирамата у детей, как и у взрослых, получающих этот препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом клиренс топирамата не зависит от дозы, а

стационарные концентрации в плазме крови возрастают пропорционально повышению дозы. 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 может быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие печеночные ферменты, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме крови.

Показания к применению

Эпилепсия

<u>В качестве средства монотерапии:</u>

у взрослых и детей старше 6 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

<u>В составе комплексной терапии:</u>

у взрослых и детей старше 2 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 препарата Топирамат Сандоз® для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к топирамату и любому из компонентов данного препарата;
- детский возраст до 2 лет при лечении пациентов с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также припадками на фоне синдрома *Леннокса-Гасто* в составе комплексной терапии;
- детский возраст до 6 лет при лечении пациентов с эпилепсией (в том числе пациентов с впервые диагностированной эпилепсией) в качестве средства монотерапии;
- детский возраст до 18 лет для профилактики приступов мигрени;

- профилактика приступов мигрени во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

У мышей, крыс и кроликов топирамат является тератогеном. Проникает через плацентарный барьер у крыс.

Согласно данным реестра беременностей Великобритании и реестра беременностей «Противоэпилептические препараты Северной Америки» у младенцев, матери которых получали монотерапию топираматом в I триместре беременности, был повышен риск врожденных пороков развития (например, дефекты лицевого черепа, такие как расщелина верхней губы и неба, гипоспадия и аномалии различных систем органов). Согласно тому же реестру, при применении во время беременности топирамата в качестве монотерапии частота тяжелых врожденных пороков развития у младенцев была в три раза выше, чем у сверстников, чьи матери не принимали противосудорожных средств. Кроме того, в группе лечения топираматом по сравнению с контрольной группой наблюдалась повышенная вероятность рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г).

Данные учета беременностей и результаты других исследований говорят о том, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии.

Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции, а также подбирать альтернативные методы лечения.

Топирамат экскретируется в грудное молоко млекопитающих животных. Способность проникать в грудное молоко человека не изучалась. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить повышенную экскрецию топирамата в грудное молоко.

Ввиду того, что многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, необходимо прекратить либо прием топирамата, либо грудное вскармливание, при этом следует учитывать важность терапии препаратом для матери (см. раздел «Особые указания»).

Применение при эпилепсии

Во время беременности топирамат следует назначать после полного информирования об установленных рисках возникновения неконтролируемой эпилепсии при беременности и потенциальном риске для плода при использовании данного лекарственного средства.

Применение для профилактики мигрени

Топирамат противопоказан при беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции

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.

Монотерапия

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможный эффект отмены препаратов, который влияет на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости в резкой отмене сопутствующих противосудорожных препаратов по соображениям безопасности, рекомендуется постепенная отмена с уменьшением дозы сопутствующего противоэпилептического препарата на одну треть каждые 2 недели. При отмене препаратов,

являющихся индукторами печеночных ферментов, концентрация топирамата в крови будет возрастать. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу препарата Топирамат Сандоз® можно снизить.

Взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топирамат Сандоз® перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, допустимо меньшее увеличение дозы или увеличение интервалов между повышениями дозы. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

Рекомендуемая начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет от 100 мг/сут, разделенная на два приема.

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 500 мг/сут в два приема.

Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки.

Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеванием почек.

Дети старше 6 лет

Детям в возрасте старше 6 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит режим повышения дозы, допустимо меньшее увеличение дозы или более длительные интервалы между повышениями дозы. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 6 лет составляет 3-6 мг/кг в сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Комбинированная противосудорожная терапия

Взрослые

Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25-50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25-50 мг и принимать ее в два приема. Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 до 400 мг и принимается в два приема.

Некоторым пациентам может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной - 1600 мг. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом Топирамат Сандоз® не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Данные рекомендации по дозировке применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел «Особые указания»).

Дети старше 2 лет

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топирамат Сандоз® 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 препарат на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Мигрень

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациентам с *почечной недостаточностью* (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью. Для достижения равновесного состояния при применении каждой дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек может потребоваться больше времени. Топирамат выводится из плазмы при *гемодиализе*, поэтому в дни его проведения следует назначать дополнительную дозу препарата, равную половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на два приема - до и после процедуры гемодиализа.

У пациентов с *умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени* топирамат следует применять с осторожностью из-за снижения клиренса препарата.

У *пожилых пациентов* с нормальной функцией почек коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Безопасность топирамата была оценена на основании данных 4111 пациентов (3182 получали топирамат и 929 получали плацебо), участвовавших в 20 двойных слепых исследованиях, и 2847 пациентов, участвовавших в 34 открытых исследованиях, соответственно, по изучению применения топирамата в качестве средства для дополнительного лечения первичных генерализованных тонико-клонических судорог, парциальных судорог,

судорог, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, монотерапии по поводу вновь или недавно диагностированной эпилепсии или для профилактики мигрени. Эти данные были получены из базы данных клинических исследований. Большинство нежелательных реакций было легкой и средней степени тяжести.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (т.е. с частотой >5 % по сравнению с частотой, наблюдаемой в группе плацебо как минимум по 1 показанию к применению в двойных слепых контролируемых исследованиях по изучению применения топирамата) являются анорексия, снижение аппетита, брадифрения (замедленное протекание психических процессов (мышления, речи, эмоциональных реакций)), расстройство экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации, расстройство внимания, головокружение, дизартрия (расстройство членораздельной речи), дисгевзия (расстройства вкуса), гипестезия, заторможенность, нарушение памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, чувство усталости, повышенная нервная возбудимость и снижение массы тела.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекции и инвазии

очень часто: назофарингит*.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы

часто: анемия;

нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия;

редко: нейтропения*.

Со стороны иммунной системы

часто: гиперчувствительность;

частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Со стороны центральной нервной системы

очень часто: сонливость, головокружение, парестезии;

часто: нарушение концентрации внимания, нарушение координации движений, нистагм, нарушение памяти, тремор, амнезия, нарушение походки, судороги, гипестезия, дисгевзия, когнитивные расстройства, снижение умственной деятельности, психомоторные нарушения, седативное действие, летаргия, дизартия, нарушение равновесия, гипестезия, нарушение мышления, вялость, нарушение речи, апатия, заторможенность, интенционной тремор;

нечасто: угнетение сознания, большой эпилептический припадок, дефект полей зрения, утрата вкусовой чувствительности, потеря обоняния, афазия, аура, ощущение жжения в конечностях или на лице, мозжечковый синдром, низкое качество сна, сложные парциальные припадки, постуральное головокружение, дизестезия, потеря чувствительности, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, гипогевзия, гипокинезия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочные состояния, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, обморок, гиперсомния, агевзия, слюноотделение, психомоторная гиперактивность, неуклюжесть;

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

Психические нарушения

очень часто: депрессия;

часто: замедленное мышление, выраженные нарушения речи, спутанность сознания, бессонница, агрессивные реакции, нарушение настроения, тревога, возбуждение, гнев, дезориентация, эмоциональная лабильность, депрессивное состояние, аномальное поведение;

нечасто: эректильная дисфункция, аноргазмия, нарушение сексуального возбуждения, снижение чувствительности при оргазме, гипоманиакальные состояния, мании, апатия, сексуальная дисфункция, плаксивость, дисфемия, уплощение эмоций, нарушение засыпания, ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые и зрительные галлюцинации, снижение либидо, потеря либидо, патологическое мышление, психотические расстройства, панические атаки, паническое реакции, плач, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, трудности спонтанной речи, отвлекаемость, нарушения сна, аффективная лабильность суицидальные идеи или попытки, эйфория, паранойя, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, приподнятое настроение;

редко: мания, чувство безысходности*, гипомания.

Со стороны желудочно - кишечного тракта

очень часто: тошнота, диарея;

часто: боль в животе, запор, рвота, диспепсические явления, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в животе, нарушение чувствительности в ротовой полости, боль в эпигастральной области, чувство тяжести в животе, гастрит;

нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия ротовой полости, болезненность живота при пальпации, боль в гипогастральной области, кровоточивость десен, дискомфорт в эпигастральной области, гиперсекреция слюнных желез, неприятный запах изо рта, боли в ротовой полости, глоссодиния, жажда.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны скелетно - мышечной и соединительной ткани

часто: миалгия, в т.ч. в грудной клетке, мышечные спазмы, мышечные судороги, артралгия, мышечная слабость, боль в грудной клетке мышечного или костного происхождения;

нечасто: боли в боку, мышечное утомление, скованность мышц, припухлость суставов*;

редко: дискомфорт в конечностях*.

Со стороны сердечно - сосудистой системы

нечасто: брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения, приливы, горячие приливы, гипотензия, ортостатическая гипотензия;

редко: феномен Рейно.

Со стороны органа зрения

часто: диплопия, нарушения зрения, нечеткость зрения;

нечасто: блефароспазм, повышенное слезотечение, сухость глаз, мидриаз, фотопсия, пресбиопия, скотома, уменьшение остроты зрения, неприятные ощущения в глазах*, миопия*, светобоязнь;

редко: односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, изменение глубины визуального восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия;

частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, нарушение подвижности глазных яблок*, макулопатия*, конъюнктивальный отек.

Со стороны органа слуха

часто: боль в ушах, звон в ушах, вертиго;

нечасто: глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха.

Со стороны дыхательной системы

часто: затрудненное дыхание, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*, одышка;

нечасто: хрипота, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в околоносовых пазухах, дисфония.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

часто: сыпь, алопеция, зуд;

нечасто: отсутствие потоотделения, уменьшение чувствительности кожи лица, аллергический дерматит, покраснение кожи, нарушение пигментации

кожи, отек лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь;

редко: полиморфная эритема*, периорбитальный отек*, синдром Стивенса-Джонсона*, неприятный запах кожи, локализованная крапивница;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

часто: нефролитиаз, дизурия, поллакиурия;

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

редко: почечноканальцевый ацидоз*, обострение мочекаменной болезни (камни в мочеточнике).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: утомляемость, уменьшение массы тела;

часто: анорексия, раздражительность, увеличение массы тела*, снижение аппетита, астения, пирексия, нарушение походки, недомогание; беспокойство;

нечасто: гриппоподобный синдром*, повышение аппетита, метаболический ацидоз, полидипсия, похолодание конечностей, чувство опьянения, вялость, аномальный результат теста «тандем-походка»;

редко: кальциноз, отек лица, гиперхлоремический ацидоз.

Лабораторные показатели

нечасто: кристаллурия, лейкопения, гипокалиемия (снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л), повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови;

редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови (в среднем на 4 ммоль/л).

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

Применение у детей

К нежелательным реакциям, зарегистрированным чаще у детей, чем у взрослых (≥2 раза) в двойных слепых контролируемых исследованиях, относятся снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, поведенческие расстройства, агрессивность, апатия, нарушение засыпания, суицидальное мышление, нарушение внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, поверхностный сон, повышенное слезоотделение, синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушение походки.

К нежелательным реакциям, зарегистрированным у детей, но не у взрослых в двойных слепых контролируемых исследованиях, относятся эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вестибулярное головокружение, рвота, гипертермия, лихорадка, неспособность к обучению.

Передозировка

Симптомы: 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»).

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. В исследованиях *in vivo* было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат.

Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

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

Воздействие других противоэпилептических препаратов (ПЭП) на концентрацию топирамата

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топирамат Сандоз® 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 крови и, следовательно, не требует изменения дозы топирамата.

Результаты этих взаимодействий суммированы в таблице:

Добавляемый ПЭП	*Концентрация ПЭП*	*Концентрация топирамата*
Фенитоин	↔**	↓ 48 %
Карбамазепин	↔	↓ 40 %
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	Не исследовалось
Примидон	↔	Не исследовалось

↔ - отсутствие эффекта

** повышение концентрации у единичных пациентов

↓ снижение концентрации в плазме крови

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) дигоксина в плазме крови 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 крови.

Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС): не рекомендуется принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Зверобой продырявленный: при одновременном приеме топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме крови 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 в день не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг в

день - на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений должен учитываться у пациентов, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Пациентам, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии прорывных кровотечений.

Препараты лития: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с маниакально - депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг в сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг в сутки) 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 маниакально - депрессивным психозом, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, снижается на 16 % и 33 %, соответственно. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение уровня системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении 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 AUC топирамата - на 29 %. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом.

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 AUC метформина на 18 % и 25 %, соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижается на 20 %. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при совместном назначении 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 тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15 %, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Также, для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение максимальной концентрации и AUC на 13 % и 16 %, соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение максимальной концентрации и AUC на 60 %.

Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном назначении пациентам 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 в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (на 13 % и 15 %, соответственно). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат) следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Препараты, предраспалагающие к нефролитиазу: одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образований камней в почках. Во время лечения препаратом 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. Данное неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена.

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

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: результаты взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	***Концентрация добавляемого лекарственного средства[a]***	***Концентрация топирамата[a]***
Амитриптилин	Увеличение максимальной концентрации и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение максимальной концентрации для 4 - гидрокси - пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	Увеличение максимальной концентрации на 9 % и 16 %, увеличение AUC на 9 и 17 %, соответственно (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 ч)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и уменьшение AUC дезацетилдилтиазема на 18 %, и ↔ для N - деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

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

a выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии

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

Особые указания

Противоэпилептические препараты, включая Топирамат Сандоз®, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических испытаниях дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными испытаниями для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топирамат Сандоз® постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена топирамата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

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

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. *У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек* для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у пациентов с нормальной функцией почек. Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов). Необходимо 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 действием физических нагрузок или повышенных температур.

Расстройства настроения/депрессия

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

Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, включая Топирамат Сандоз®, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Механизм этого риска неизвестен.

В двойных слепых клинических исследованиях, частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0,5 % у пациентов, получающих топирамат (у 46 человек из 8652), что приблизительно в 3 раза выше, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,2 %; 8 пациентов из 4045). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат.

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 пациентов, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное

повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая

терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 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 миопатия, 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 болезнями глаз в анамнезе необходимо оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения.

Дефекты поля зрения

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

Метаболический ацидоз

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. 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 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. Эффект 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 гидрокарбонатов в сыворотке крови.

При наличии симптомов (таких как дыхание Куссмауля, одышка, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, тахикардия или аритмия), указывающих на метаболический ацидоз, следует определить концентрацию бикарбонатов в сыворотке крови. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Нарушение когнитивных функций

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

Усиленное питание

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Топирамат Сандоз® действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Препарат 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 пациента на препарат.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в Ал/Ал блистер.

По 1, 2, 3, 6 или 10 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000, г. Любляна, Словения.

Произведено: «Сандоз Прайвит Лимитед», участки № 8-А/2 и 8-В, промышленная зона ТТК, квартал Калве, деревня Дигхе, Нави Мумбаи, Тхане 400708, штат Махараштра, Индия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.