МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002228-110917
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тореал®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тореал®

Международное непатентованное наименование: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав на одну таблетку

Действующее вещество:			
Топирамат	–	25,0 мг	100,0 мг
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	–	28,0 мг	60,3 мг
Крахмал кукурузный прежелатинизированный	–	9,0 мг	27,0 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	–	30,4 мг	89,0 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	–	4,8 мг	15,0 мг
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)	–	2,6 мг	8,0 мг
Магния стеарат	–	0,2 мг	0,7 мг
Масса таблетки без оболочки	–	100,0 мг	300,0 мг
Оболочка:			
ОПАДРАЙ II 85F32450 Желтый	–	3,0 мг	10,0 мг
(OPADRY II 85F32450 Yellow)			
[Поливиниловый спирт (Е 1203)	–	40,000 %	
Макрогол 4000 (Е 1521) (полиэтиленгликоль 4000)	–	20,200 %	
Тальк (Е 553b)	–	14,800 %	
Титана диоксид (Е 171)	–	24,150 %	
Железа оксид желтый (Е 172)	–	0,850 %]	
Масса таблетки, покрытой оболочкой	–	103 мг	310,0 мг

Описание: таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ: N03AX11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Топирамат относится к сульфат - замещенным моносахаридам. Блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Повышает активность γ - аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК - рецепторов. Препятствует активации каинатом каинат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) - рецепторов к глутамату, не влияя на активность N-метил-D - аспартата (NMDA) в отношении NMDA - рецепторов. Указанные эффекты дозозависимы. Кроме того, топирамат ингибирует активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Этот эффект значительно слабее, чем у ингибитора карбоангидразы ацетазоламида, и не является основным компонентом противоэпилептической активности топирамата.

Фармакокинетика

Топирамат быстро и хорошо всасывается. Прием пищи не оказывает клинически значимого эффекта на его биодоступность, которая составляет около 80 %. Связь с белками плазмы 13-17 %. Средний объем распределения 0,55-0,8 л/кг для однократной дозы до 1200 мг. Данный показатель зависит от пола: у женщин эти значения составляют 50 % от величин, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани у женщин. Метаболизируется около 20 % топирамата. До 50 % топирамата метаболизируется у пациентов, одновременно принимающих другие противоэпилептические препараты (ПЭП), индуцирующие метаболизирующие ферменты. Из плазмы, мочи и кала человека выделены шесть практически неактивных метаболитов топирамата. Неизмененный топирамат и его метаболиты, в основном, выводятся почками. Плазменный клиренс составляет около 20-30 мл/мин.

После однократного приема, фармакокинетика носит линейный характер, плазменный клиренс постоянен, а площадь под кривой «концентрация-время» в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. При нормальной функции почек пациентам может потребоваться 4-8 дней для достижения равновесной плазменной концентрации. Среднее значение максимальной концентрации после многократного приема внутрь 100 мг топирамата дважды в день составляет 6,76 мкг/мл. Период полувыведения после многократного приема 50 и 100 мг дважды в день составляет 21 ч.

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин) снижается плазменный и почечный клиренс топирамата; у пациентов с терминальной почечной недостаточностью снижается плазменный клиренс топирамата. Плазменный клиренс

топирамата не меняется у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек. Плазменный клиренс топирамата снижается у пациентов с умеренно и тяжелыми нарушениями функции печени.

Фармакокинетика топирамата у детей, также как у взрослых, носит линейный характер. Клиренс топирамата не зависит от дозы, равновесная концентрация в плазме крови возрастает пропорционально дозе. Однако для детей характерны более высокие значения клиренса и более короткий период полувыведения. Следовательно, концентрация топирамата в плазме крови при приеме одинаковых доз в расчете на кг массы тела может быть ниже у детей по сравнению с взрослыми. Как и у взрослых, при приеме других ПЭП, индуцирующих микросомальные ферменты печени, снижается равновесная концентрация топирамата в плазме крови.

Топирамат эффективно выводится из плазмы крови при гемодиализе.

Предположительно проникает в грудное молоко.

Показания к применению

- монотерапия эпилепсии у взрослых и детей старше 2-х лет (в том числе у пациентов с впервые установленной эпилепсией);
- в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 2-х лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также при припадках на фоне синдрома Леннокса-Гасто;
- профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение препарата Тореал® для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 2-х лет;
- беременность и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции, и в период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Следует применять с осторожностью при печеночной или почечной недостаточности, нефроуролитиазе (в том числе в прошлом или семейном анамнезе), гиперкальциурии. Следует учитывать, что при приеме препарата увеличивается риск развития депрессии и суицидального синдрома. Снижать дозу или отменять препарат Тореал® следует

постепенно, чтобы минимизировать вероятность повышения частоты припадков. По данным клинических исследований дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Тореал®, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

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 применения препарата для лечения беременных женщин не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют, 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 учета 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 применения 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). Показано 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 этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Имеются данные о том, 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, проглатывая таблетку целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи.

Для оптимального контроля припадков рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы.

Таблетки Тореал® не рекомендуется делить на части.

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 200 мг/сутки. Обычно суммарная суточная доза 200-400 мг (за 2 приема). Некоторым пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до максимальной - 1600 мг. Лечение начинают с 25-50 мг ежедневно на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в день в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом

Тореал® не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Данные рекомендации применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек.

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2-х лет

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Тореал® в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг массы тела и принимается в 2 приема. Лечение начинают с дозы 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в сутки) на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 1-3 мг/кг/день в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день, до достижения оптимального клинического эффекта.

Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

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 сопутствующий противосудорожный препарат по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующего противоэпилептического препарата на одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами печеночных ферментов, концентрации топирамата в крови будут возрастать. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу препарата Тореал® можно снизить.

Монотерапия: взрослые

Лечение начинают с 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в день в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования, дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемая начальная доза топирамата для монотерапии у взрослых с впервые установленной эпилепсией составляет 100 мг/день, максимально рекомендуемая доза - 500 мг/день. Эти дозы рекомендованы для всех взрослых, включая пожилых с нормальной функцией почек.

Монотерапия: дети

У детей старше 2-х лет лечение начинают с дозы 0,5-1 мг/кг массы тела на ночь на протяжении 1 недели. Затем дозу повышают на 0,5-1 мг/кг/день на протяжении 1-2 недель, кратность приема - 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования, дозу

повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемый диапазон доз - 3-6 мг/кг массы тела. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Мигрень

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг и принимается в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Тореал® 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 увеличить 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

Почечная недостаточность

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

Гемодиализ

Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата Тореал®, равную примерно половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на две дозы, принимаемые в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

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 (>1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи) и частота неизвестна (частоту

невозможно оценить по имеющимся данным).

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 неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

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

Психические нарушения: очень часто: депрессия; часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения свободной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение 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, 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 ухе, нарушение слуха.

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

Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы; 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 эпигастральной области, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, дискомфорт 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, боли 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, недержание мочи, 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 основании 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, повышение 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, синусная 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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу**.

Передозировка

Симптомы: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации движений, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»).

Лечение: при острой передозировке препарата Тореал®, 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 средствами

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременный прием препарата Тореал® с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Тореал® к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента CYP2C19). Поэтому у каждого больного, 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 в сутки. В процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Влияние других ПЭП на концентрацию топирамата

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Тореал® в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Тореал® может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации препарата Тореал® в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы препарата Тореал®. Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемый ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация препарата Тореал®
Фенитоин	⟷ **	↓ (48 %)
Карбамазепин	⟷	↓ (40 %)
Вальпроевая кислота	⟷	⟷
Фенобарбитал	⟷	НИ
Примидон	⟷	НИ

⟷ = отсутствие эффекта

** = повышение концентрации у единичных больных

↓ = снижение концентрации в плазме

НИ = не исследовалась

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 препарата Тореал® больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС: в рамках клинических исследований последствия одновременного приема топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать Тореал® 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 препарата Тореал® 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 дозе 50-800 мг/день не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозе 50-200 мг/день – на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при приеме топирамата в дозе 200-800 мг/день. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с препаратом Тореал®. Пациентам, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У больных 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 приемом топирамата здоровыми добровольцами и больными с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном приеме

топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, 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 значимо, 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 препарата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно 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 препарата Тореал® и пиоглитазона, следует тщательно контролировать состояние больного 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 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 снижение AUC пиоглитазона на 15 % при отсутствии изменения Cmax. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты: одновременное применение препарата Тореал® с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения препаратом Тореал® следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.

Вальпроевая кислота: комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у больных, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). Эта неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием.

При совместном 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, так и при увеличении дневной дозы топирамата.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	Концентрация добавляемого лекарственного средства[1]	Концентрация топирамата[1]
Амитриптилин	Увеличение максимальной концентрации и AUC[2] метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	⟷	⟷
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение максимальной концентрации для 4-OH 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 дезацетилдилтиазема на 18 %, отсутствие изменений максимальной концентрации и AUC N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	⟷	⟷
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)[3]	⟷

[1] % изменения от значений максимальной концентрации и увеличение AUC при монотерапии

[2] площадь под кривой «концентрация-время»

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

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

Особые указания

Противоэпилептические препараты, включая и препарат Тореал® следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических исследованиях дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для

взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Тореал®, 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 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 больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у больных с нормальной функцией почек. Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е., степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

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.

Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, включая препарат Тореал®, 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 %; у 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 обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Нефролитиаз

У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в 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 Тореал® 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 больных 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 препарата Тореал®, 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 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. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (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. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, глубокое куссмаулевское дыхание, диспноэ, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, тахикардия или аритмия) рекомендуется проведение определения концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. 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.

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с 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 препаратом Тореал®, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Тореал® 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 оболочкой, 25 мг и 100 мг.

По 14 или 28 таблеток в банки полимерные с контролем первого вскрытия.

1 банку полимерную вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес производителя/организация, принимающая претензии

при производстве на ЗАО "ЛЕККО":

Закрытое акционерное общество "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО" (ЗАО "ЛЕККО"), 601125, Россия, Владимирская обл., Петушинский район, п. Вольгинский, тел./факс: 8 (49243) 71 5 52.

или

при производстве на ОАО "Фармстандарт-Лексредства":

ОАО "Фармстандарт-Лексредства",

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Представитель
ЗАО "ЛЕККО" Е.В. Толстова