МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТОРЭПИМАТ

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

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Торэпимат (Torepimate)

Международное непатентованное наименование (МНН): топирамат (topiramate)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки 25 мг: *действующее вещество*: топирамат 25 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,675 мг, крахмал прежелатинизированный 3,75мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,125 мг, кремния диоксид коллоидный 0,25 мг, тальк 0,6 мг, магния стеарат 0,6 мг; *плёночная оболочка*: гипромеллоза 0,89 мг, макрогол 0,09 мг, титана диоксид 0,22 мг.

Таблетки 50 мг: *действующее вещество*: топирамат 50 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 12 мг, целлюлоза микрокристаллическая 41,35 мг, крахмал прежелатинизированный 7,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6,25 мг, кремния диоксид коллоидный 0,5 мг, тальк 1,2 мг, магния стеарат 1,2 мг; *плёночная оболочка*: гипромеллоза 1,72 мг, макрогол 0,18 мг, титана диоксид 0,44 мг, краситель железа оксид желтый 0,06 мг.

Таблетки 100 мг: *действующее вещество*: топирамат 100 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 24 мг, целлюлоза микрокристаллическая 82,7 мг, крахмал прежелатинизированный 15 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 12,5 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 2,4 мг, магния стеарат 2,4 мг; *плёночная оболочка*: гипромеллоза 3,52 мг, макрогол 0,36 мг, титана диоксид 0,89 мг, краситель железа оксид желтый 0,03 мг.

Таблетки 200 мг: *действующее вещество*: топирамат 200 мг; *вспомогательные веществ:* лактозы моногидрат 48 мг, целлюлоза микрокристаллическая 165,4 мг, крахмал прежелатинизированный 30 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 25 мг, кремния диоксид коллоидный 2 мг, тальк 4,8 мг, магния стеарат 4,8 мг; *плёночная оболочка*: гипромеллоза 7,3 мг, макрогол 0,77 мг, титана диоксид 1,45 мг, краситель железа оксид желтый 0,01 мг, краситель железа оксид красный 0,07 мг.

Описание

L 99862

Таблетки по 25 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской, разделяющей выдавленные цифры 10 и 31 на одной стороне, и выдавленной цифрой 25 на другой стороне. Вид на поперечном разрезе: ядро таблетки и наружное кольцо оболочки белого или почти белого цвета.

Таблетки по 50 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской, разделяющей выдавленные цифры 10 и 32 на одной стороне, и риской и выдавленной цифрой 50 на другой стороне. Вид на поперечном разрезе: ядро таблетки белого или почти белого цвета, наружное кольцо оболочки желтого цвета.

Таблетки по 100 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской, разделяющей выдавленные цифры 10 и 33 на одной стороне, и риской и выдавленной цифрой 100 на другой стороне. Вид на поперечном разрезе: ядро таблетки белого или почти белого цвета, наружное кольцо оболочки светло-желтого цвета.

Таблетки по 200 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской, разделяющей выдавленные цифры 10 и 34 на одной стороне, и риской и выдавленной цифрой 200 на другой стороне. Вид на поперечном разрезе: ядро таблетки белого или почти белого цвета, наружное кольцо оболочки розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: [N03AX11]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Топирамат принадлежит к классу сульфаматзамещённых моносахаридов. Точный механизм, посредством которого топирамат оказывает противосудорожное и противомигренозное действия, не известен. По результатам электрофизиологических и биохимических исследований на культуре нейронов выявлены три свойства, которые могут вносить вклад в противосудорожную активность топирамата.

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия, возникающих на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении ГАМКА-рецепторов и повышает способность ГАМК увеличивать ток ионов хлора в нейроны, таким образом топирамат потенцирует активность этого тормозного нейромедиатора.

99862

Указанный эффект не блокируется флумазенилом, антагонистом бензодиазепиновых рецепторов. Топирамат не увеличивает продолжительность нахождения каналов в открытом состоянии, что отличает его от барбитуратов, которые модулируют активность ГАМКА-рецепторов.

Поскольку противосудорожное действие топирамата значительно отличается от такового бензодиазепинов, он способен модулировать действия подтипов ГАМКА-рецепторов, не чувствительных к бензодиазепинам. Топирамат препятствует активации каинатом подтипа каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов глутамата, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов глутамата. Эти эффекты топирамата зависят от его концентрации в плазме в диапазоне 1–200 мкмоль/л, с минимальной активностью в пределах 1–10 мкмоль/л.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду — известному ингибитору карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противосудорожной активности.

В исследованиях на животных установлено, что топирамат обладает противосудорожной активностью в тестах с максимальным электрошоком на крысах и мышах. Эффективен на моделях эпилепсии грызунов, включая тонические судороги, спонтанную эпилепсию крыс, тонико-клонические судороги, вызванные возбуждением миндалевидного тела или глобальной ишемией. Топирамат малоэффективен при клонических судорогах, вызванных антагонистом ГАМК-рецепторов - пентилентетразолом.

При одновременном введении мышам топирамата с карбамазепином или фенобарбиталом отмечался синергический противосудорожный эффект, с фенитоином - аддитивный. В хорошо контролируемых исследованиях комбинации топирамата с другими противосудорожными средствами корреляция между его концентрацией и клинической эффективностью не выявлена. Сведения о привыкании к топирамату отсутствуют.

Абсансы. Проведено два небольших исследования с одной группой у детей 4-11 лет (CAPSS-326 и ТОРАМАТ-ABS-001). Одно включало 5 детей, а второе - 12, пока оно не было досрочно завершено из-за отсутствия терапевтического эффекта. Дозы в исследовании ТОРАМАТ-ABS-001 составляли примерно 12 мг/кг и максимальная из двух 9 мг/кг/сут или 400 мг/сут в исследовании CAPSS-326. Исследования послужили достаточным подтверждением эффективности или безопасности топирамата у детей.

Фармакокинетика

99862

По сравнению с другими противосудорожными средствами топирамату присущи длинный период полувыведения, линейная кинетика, преимущественный почечный клиренс, низкая связь с белками плазмы и отсутствие клинически значимых активных метаболитов.

Топирамату не свойственно мощное индуцирующее влияние на микросомальные ферменты печени, его допускается принимать независимо от приема пищи, мониторинг концентрации топирамата не требуется. По результатам клинических исследований взаимосвязь между плазменной концентрацией топирамата и его эффективностью или нежелательными реакциями не установлена.

Абсорбция. Топирамат быстро и хорошо всасывается. После приема внутрь 100 мг топирамата средняя максимальная концентрация в плазме (C_{max}) у здоровых добровольцев составляет 1,5 мг/мл и достигается в течение 2–3 ч (T_{max}). После приема 100 мг 14C-меченого топирамата 81% радиоактивности обнаруживается в моче. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность топирамата.

Распределение. Около 13-17% топирамата связывается с белками плазмы. Места связывания топирамата на эритроцитах насыщаются при его концентрации в плазме более 4 мг/мл. Объем распределения обратно пропорционален дозе. После однократного приема в дозе 100-1200 мг средний объем распределения составляет 0,55-0,8 л/кг. Величина объема распределения зависит от пола: у женщин он составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин; указанное обстоятельство не имеет клинического значения.

Метаболизм. После приема внутрь у здоровых добровольцев метаболизируется около 20% от принятой дозы. Однако у пациентов, принимающих сопутствующую терапию противосудорожными средствами - индукторами микросомальных ферментов печени, метаболизм топирамата увеличивается до 50%. Из плазмы, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть метаболитов, образующихся путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования. Количество каждого метаболита не превышает 3% от общей радиоактивности, обнаруживаемой после введения ^{14}C-топирамата. Два метаболита, обладающие наибольшей структурной схожестью с топираматом, практически не обладают противосудорожной активностью.

Выведение. Неизмененный топирамат и его метаболиты выводятся почками (не менее 81% от принятой дозы). В течение 4 дней с мочой выводится около 66% неизмененного ^{14}C-топирамата. После приема 50 и 100 мг топирамата два раза в сутки средний почечный клиренс составляет 18 и 17 мл/мин соответственно. Топирамат подвергается канальцевой реабсорбции, что подтверждается результатами исследования на крысах при одновременном введении пробенецида: отмечалось значительное увеличение почечного

99862

клиренса топирамата. После приема внутрь общий плазменный клиренс топирамата у человека составляет примерно 20–30 мл/мин.

Топирамат обладает низкой межиндивидуальной вариабельностью плазменных концентраций, т.е. имеет предсказуемую фармакокинетику. При однократном приеме здоровыми добровольцами в дозах 100–400 мг фармакокинетика топирамата линейна, плазменный клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Время достижения равновесной концентрации у пациентов с нормальной функцией почек составляет 4–8 дней. Средняя Cmax после многократного приема внутрь 100 мг у здоровых добровольцев составляет 6,76. Средний плазменный период полувыведения после многократного приема 50 и 100 мг топирамата дважды в день составляет 21 ч.

При одновременном применении топирамата в дозах 100–400 мг два раза в день с фенитоином или карбамазепином концентрация первого в плазме увеличивалась пропорционально дозе.

У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) $\leq$ 70 мл/мин) плазменный и почечный клиренс топирамата снижается. В связи с этим у таких пациентов возможно повышение равновесной концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Кроме того, пациентам с нарушениями функции почек для достижения равновесной концентрации топирамата в плазме требуется больше времени. Пациентам с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени рекомендуется принимать половину рекомендованной начальной и поддерживающей дозы.

Топирамат хорошо выводится из плазмы с помощью гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже необходимого для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого снижения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, может потребоваться прием дополнительной дозы препарата топирамата. При коррекции дозы следует принимать во внимание: 1) продолжительность гемодиализа, 2) клиренс используемой системы гемодиализа, 3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

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

У пожилых пациентов без заболеваний почек плазменный клиренс топирамата не меняется.

2 99862

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетика топирамата у детей, так же, как у взрослых, принимающих его в составе комбинированной терапии, линейна, при этом клиренс топирамата не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме возрастают пропорционально с увеличением дозы. Однако у детей клиренс топирамата повышен, а период полувыведения более короткий. В связи с этим, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противосудорожные средства, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение равновесных плазменных концентраций.

Показания к применению

В монотерапии у взрослых и детей с 6 лет с парциальными (с вторичной генерализацией или без) или первично генерализованными тонико-клоническими судорогами.

В составе комбинированной терапии у взрослых и детей с 3 лет с парциальными (с вторичной генерализацией или без) или генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также для лечения судорог, обусловленных синдромом Леннокса-Гасто.

Профилактика приступов мигрени у взрослых после тщательной оценки всех возможных альтернатив. Топирамат не предназначен для лечения острых приступов мигрени.

Противопоказания

Гиперчувствительность к топирамату или другому компоненту препарата.

Профилактика приступов мигрени во время беременности или у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.

Пациентам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или недостаточность сахаразы-изомальтазы, этот препарат принимать не следует.

Детский возраст до 6 лет при монотерапии и до 3 лет в составе комбинированной терапии.

С осторожностью

Почечная/печеночная недостаточность, нефроуролитиаз, гиперкальциурия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Согласно данным реестра беременностей Великобритании и реестра беременности «Противоэпилептический препарат Северной Америки» у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию монотерапии топираматом в I триместре, повышен риск развития врожденных пороков развития (например, дефекты лицевого черепа, такие как расщелина верхней губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем

99862

организма). Согласно тому же реестру, при применении во время беременности топирамата в качестве монотерапии частота тяжелых врожденных пороков развития 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 повышается вероятность рождения детей с низкой массой тела (<2500 г).

Кроме того, данные учета беременностей и результаты других исследований свидетельствуют о том, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противосудорожными средствами выше, чем при монотерапии. Имеются данные об увеличении относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ, определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергшихся воздействию топиромата внутриутробно. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

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

Топирамат проникает в грудное молоко животных. Способность проникать в грудное молоко человека не изучалась. По результатам ограниченных наблюдений установлено высокое содержание топирамата в грудном молоке.

Поскольку многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, необходимо либо прекратить принимать топирамат, либо прекратить грудное вскармливание, при этом следует принимать во внимание важность препарата для матери (см. раздел «Особые указания»).

При исследовании у животных не было обнаружено влияния топирамата на фертильность. Эффект топирамата в отношении фертильности у людей не установлен.

Эпилепсия

Топирамат при беременности следует назначать после исчерпывающего информирования женщины об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и потенциальных рисках лекарственного препарата для плода.

Профилактика мигрени

Топирамат противопоказан во время беременности или у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Способ применения и дозы

Общие рекомендации

99862

Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы и постепенно повышать ее до эффективной. При подборе дозы и темпах ее увеличения следует руководствоваться клинической реакцией пациента.

Мониторинг концентрации топирамата для оптимизации терапии лекарственным препаратом не требуется. В редких случаях одновременное применение топирамата и фенитоина может потребовать коррекции дозы последнего. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина при комбинированной терапии с топираматом может потребовать коррекции дозы последнего.

Лекарственный препарат Торэпимат допускается принимать независимо от приема пищи.

Во избежание развития синдрома «отмены» или увеличения количества судорог у пациентов, независимо от наличия в анамнезе судорог или эпилепсии, противосудорожную терапию, включая топирамат, следует отменять постепенно. В клинических исследованиях взрослым пациентам с эпилепсией дозу снижали на 50-100 мг в неделю; пациентам, принимавшим топирамат в дозе до 100 мг/сут для профилактики мигрени, дозу снижали на 25-50 мг в неделю. В клинических исследованиях у детей отмену топирамата осуществляли на протяжении 2-8 недель.

Монотерапия эпилепсии

Общие положения

При отмене сопутствующих противосудорожных средств с целью начала монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту судорог. В тех случаях, когда по соображениям безопасности необходимость резкой отмены сопутствующих противосудорожных средств отсутствует, дозу указанных средств рекомендуется снижать на одну треть каждые 2 недели.

При отмене индукторов микросомальных ферментов печени концентрация топирамата в плазме возрастает. В таких ситуациях при наличии клинических показаний может потребоваться снижение дозы топирамата.

Взрослые

При подборе дозы и ее коррекции следует руководствоваться клинической реакцией. Лечение следует начинать с дозы 25 мг на ночь 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, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы или повышать дозу более плавно.

Рекомендуемая начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100-200 мг/сут, разделенная на 2 приема. Максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг в 2 приема. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят

99862

монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Представленные рекомендации по дозированию распространяются на всех взрослых, включая пожилых пациентов без сопутствующей почечной недостаточности.

Дети с 6 лет

При подборе дозы и ее коррекции следует руководствоваться клинической реакцией. У детей с 6 лет в первую неделю лечения доза топирамата составляет 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг/сут (суточную дозу делят на 2 приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы или повышать дозу более плавно.

В зависимости от клинического эффекта рекомендуемая начальная доза при монотерапии топираматом у детей с 6 лет составляет 100 мг/сут (что соответствует примерно 2 мг/кг/сут для детей 6-16 лет).

Лечение эпилепсии в составе комбинированной терапии (парциальные с вторичной генерализацией или без, или генерализованные тонико-клонические судороги, судороги, обусловленные синдромом Леннокса-Гасто)

Взрослые

Лечение следует начинать с дозы 25-50 мг на ночь в течение 1 недели. Возможно начало приема с более низких доз, однако такое должным образом не изучалось. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). У некоторых пациентов противосудорожный эффект может достигаться при приеме топирамата 1 раз в сутки.

Минимальная эффективная доза по результатам клинических исследований составляет 200 мг/сут. Обычно общая суточная доза составляет 200-400 мг в 2 приема.

Представленные рекомендации по дозированию распространяются на всех взрослых, включая пожилых пациентов без сопутствующей почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Дети с 3 лет

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата в комплексной терапии составляет от 5-9 мг/кг в 2 приема. Лечение необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе 1-3 мг/кг/сут) на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 1–3 мг/кг/сут (суточную дозу делят на 2 приема) до достижения оптимального клинического эффекта.

Были изучены суточные дозы вплоть до 30 мг/кг/сут, которые хорошо переносились.

Профилактика мигрени

Взрослые

99862

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг в 2 приема. Лечение следует начинать с дозы 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы.

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. У некоторых пациентов такая доза может быть эффективной, однако следует соблюдать осторожность при ее применении в силу увеличения частоты нежелательных реакций.

Дети

Ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности топирамат не рекомендуется для лечения или профилактики мигрени у детей.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (КК ≤ 70 мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью, поскольку его плазменный и почечный клиренсы снижаются. Пациентам с сопутствующими нарушениями функции почек может потребоваться больше времени для достижения равновесного состояния на каждом этапе подбора дозы. Рекомендуется принимать половину рекомендованной начальной и поддерживающей дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни его проведения следует принимать дополнительную дозу топирамата, равную примерно половине суточной дозы. Дополнительную дозу следует разделить на две дозы, принимаемые в начале и по завершении гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования для гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени топирамат следует применять с осторожностью, так как его клиренс снижается.

Пожилые

У пожилых пациентов с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Безопасность применения топирамата по всем показаниям к применению изучалась по клинической базе данных 4111 пациентов (3182 принимали топирамат, 929 - плацебо), участвовавших в 20 двойных слепых клинических исследованиях, 2847 пациентов

99862

приняли участие в 34 открытых исследованиях. Большинство нежелательных реакций были легкими или средней степени. Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях и по результатам постергистрационного наблюдения (помечены «*») представлены ниже.

Частота развития нежелательных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто: ≥ 1/10; часто: ≥ 1/100 и < 1/10; нечасто: ≥ 1/1000 и < 1/100; редко: ≥ 1/10000 и < 1/1000; частота неизвестна: по имеющимся данным частоту оценить невозможно.

Наиболее распространенные нежелательные реакции (с частотой ≥5% по сравнению с группой плацебо, отмечавшиеся, по крайней мере, в 1 двойном слепом контролируемом исследовании): анорексия, снижение аппетита, замедление умственной деятельности, депрессия, невнятная речь, бессонница, нарушение координации движений, нарушение внимания, головокружение, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, вялость, снижение памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нарушение зрения, диарея, тошнота, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение массы тела.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - ринофарингит*.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: часто - гиперчувствительность; частота неизвестна - ангионевротический отёк*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия, понижение аппетита; нечасто - метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко - гиперхлоремический ацидоз.

Нарушения психики: очень часто - депрессия; часто - замедленное мышление, бессонница, невнятная речь, беспокойство, спутанность сознания, дезориентация, агрессивность, изменения настроения, ажитация, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто - суицидальные мысли, суицидальные попытки, галлюцинации (в том числе слуховые и зрительные), психотические расстройства, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, эмоциональная лабильность, снижение либидо, нервозность, плач, дисфемия, эйфория, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, слезливость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, эмоциональная холодность, патологическое мышление, отсутствие либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, раннее утреннее пробуждение, паническая реакция,

99862

приподнятое настроение; редко - мания, паническое расстройство, чувство отчаяния*, гипомания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - парестезии, сонливость, головокружение; часто - нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, нарушение когнитивных функций, нарушение мышления нарушение психомоторных навыков, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто - угнетение сознания, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», сужение полей зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторное возбуждение, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, мозжечковый синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморок, дистония, ощущение «мурашек» по телу; редко - апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нарушение зрения, диплопия, нечеткость зрительного восприятия; нечасто - понижение остроты зрения, скотома, миопия*, патологические ощущения в глазу*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко - односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение бинокулярного зрения, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна - закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушение движения глаз*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны слуха и лабиринта: часто - вертиго, шум в ушах, боль в ухе; нечасто - глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная тугоухость, дискомфорт в ухе, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - брадикардия (в том числе синусовая), ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - ортостатическая гипотензия, гипотензия, «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 околоносовых пазух, дисфония.

99862

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, диарея; часто - рвота, запор, боль в эпигастрии, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в животе, парестезия слизистой оболочки полости рта, гастрит, дискомфорт в животе; нечасто - панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль внизу живота, гипестезия слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастрии, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алопеция, сыпь, зуд; нечасто - ангидроз, гипестезия в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулезная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, отек лица; редко - синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, неприятный запах кожи, периорбитальный отек*, очаговая крапивница; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - артралгия, мышечный спазм, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, боль в мышцах груди; нечасто - отек суставов*, скованность, костно-мышечные 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, в т.ч. при напряжении, гематурия, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боль в области почек; редко - обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечно- канальцевый ацидоз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - нарушение эрекции, нарушение сексуальной функции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – усталость; часто - лихорадка, астения, раздражительность, нарушение походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром, медлительность, астения, похолодание конечностей, ощущение опьянения, ощущение беспокойства; редко - отек лица, кальциноз.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - понижение массы тела; часто - повышение массы тела*; нечасто - кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности «печеночных» ферментов; редко - снижение содержания бикарбонатов в сыворотке крови.

99862

Социальные обстоятельства: нечасто - нарушение способности к обучению.

Дети

Нежелательные реакции, которые по результатам двойных слепых клинических исследований в 2 и более раз чаще встречались у детей, чем у взрослых: понижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушение поведения, агрессия, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусовая брадикардия, общее неудовлетворительное состояние, нарушение походки.

Нежелательные реакции, возникавшие в клинических исследованиях исключительно у детей: эозинофилия, психомоторное возбуждение, вертиго, рвота, гипертермия, лихорадка, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Симптомы. Признаки и симптомы передозировки топираматом: судороги, сонливость, нарушение речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, нарушение мышления, сонливость, нарушение координации движений, снижение артериального давления, боль в животе, ажитация, головокружение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но отмечены летальные исходы после передозировки комбинацией лекарственных препаратов, включавшей топирамат.

Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»).

Лечение. При острой передозировке топираматом, если пациент недавно принял препарат, необходимо немедленно промыть желудок или вызвать рвоту. В исследованиях in vitro показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости следует провести симптоматическую терапию и обеспечить адекватную гидратацию. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние топирамата на другие противосудорожные средства (ПСС)

Одновременное применение топирамата с другими ПСС (фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, фенобарбиталом, примидоном) не оказывает влияния на их равновесную концентрацию в плазме; в исключительных случаях у некоторых пациентов добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации последнего

99862

в плазме. Это может быть связано с угнетением определенной изоформы полиморфного изофермента CYP2C19. Поэтому у каждого пациента, принимающего фенитоин, у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме.

В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100–400 мг/сут. Кроме того, в процессе терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Топирамат ингибирует изофермент CYP2C19, в связи с чем может взаимодействовать с его субстратами (например, диазепамом, имипрамином, моклобемидом, прогуанилом, омепразолом).

Воздействие других противосудорожных средств на топирамат

Фенитоин и карбамазепин снижают плазменную концентрацию топирамата. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина к терапии топираматом может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на клинический эффект. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений плазменной концентрации топирамата и, следовательно, не требует коррекции дозы последнего. Результаты описанных взаимодействий представлены ниже:

Добавляемое ПСС	**Концентрация ПСС**	**Концентрация топирамата**
Фенитоин	↔**	↓ (48%)
Карбамазепин	↔	↓ (40%)
Вальпроевая кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ = отсутствие эффекта

** = повышение концентрации в плазме у единичных пациентов

↓ = снижение концентрации в плазме

НИ = не исследовалась

ПСС — противосудорожное средство

Прочие лекарственные взаимодействия

Дигоксин. В исследовании с применением однократной дозы AUC дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этой находки неизвестна. При назначении или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, необходимо уделить особое внимание мониторингу плазменной концентрации последнего.

Средства, угнетающие ЦНС. В клинических исследованиях последствия одновременного приема топирамата с алкоголем или другими средствами, угнетающими ЦНС, не

99862

изучались. Одновременное применение топирамата с алкоголем или другими средствами, угнетающими ЦНС, не рекомендуется.

Зверобой продырявленный. При одновременном применении зверобоя продырявленного и топирамата может отмечаться снижение плазменной концентрации и эффективности последнего. Клинические исследования, направленные на изучение такого взаимодействия, не проводились.

Пероральные контрацептивы. В исследовании фармакокинетического лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев с пероральными контрацептивами, в котором применялся комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50–200 мг/сут (в отсутствие других лекарственных препаратов) не оказывал статистически значимого влияния на среднюю AUC отдельных компонентов пероральных контрацептивов. В другом исследовании при приеме топирамата в дозах 200, 400 и 800 мг/сут в дополнение к вальпроевой кислоте у пациентов с эпилепсией отмечалось статистически значимое снижение содержания этинилэстрадиола (на 18, 21 и 30% соответственно). В обоих исследованиях топирамат (в дозе 50–200 мг/сут у здоровых добровольцев и 200–800 мг/сут у пациентов с эпилепсией) не влиял на экспозицию норэтистерона. Несмотря на дозозависимое снижение экспозиции этинилэстрадиола в дозах 200–800 мг/сут (у пациентов с эпилепсией), топирамат в дозах 50–200 мг/сут (у здоровых пациентов) не оказывал клинически значимое влияние на его экспозицию. Клиническая значимость описанных изменений не известна. У пациентов, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом, следует принимать во внимание риск снижения контрацептивной защиты и усиления «прорывных» кровотечений. 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. При одновременном применении топирамата в дозе 200 мг/сут и лития у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC последнего на 18%. У пациентов с биполярным расстройством применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

Рисперидон. Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным приемом топирамата здоровыми добровольцами и пациентами с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном приеме

99862

топирамата в возрастающих дозах: 100, 250 и 400 мг/сут AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1–6 мг в сутки, снижается на 16 и 33% соответственно (при дозах топирамата 250 и 400 мг/сут). Тем не менее, различия в общей AUC между лечением одним рисперидоном и рисперидоном в сочетании с топираматом были статистически незначимы. Фармакокинетика общей антипсихотической фракции (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно, фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась. Существенных изменений системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не происходило. При добавлении топирамата к терапии рисперидоном (1–6 мг/сут) нежелательные реакция регистрировались чаще, чем при лечении топираматом (250–400 мг/сут): 90 и 54% соответственно. Наиболее частыми нежелательными реакциями при добавлении топирамата к рисперидону являлись: сонливость (27 и 12%), парестезии (22 и 0%) и тошнота (18 и 9%).

Гидрохлоротиазид. Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном применении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 ч) и топирамата (96 мг каждые 12 ч). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение Cmax топирамата на 27% и его AUC на 29%. Клиническая значимость результатов этих исследований не установлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы последнего. При сопутствующей терапии топираматом равновесные фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению. По результатам лабораторных исследований установлено, что снижение плазменного содержания калия при одновременном применении топирамата и гидрохлоротиазида выше, чем при монотерапии последним.

Метформин. Лекарственное взаимодействие оценивалось у здоровых добровольцев, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение C_{max} и $AUC_{0-12\ ч}$ последнего на 18 и на 25% соответственно, тогда как клиренс метформина при этом снижается на 20%. Топирамат не влияет на Tmax метформина. Клиническая значимость изменения фармакокинетики метформина под влиянием топирамата не известна. При одновременном приеме с метформином общий плазменный клиренс топирамата снижается. Значимость указанного явления не известна. Клиническая значимость влияния метформина на фармакокинетику топирамата не изучена.

99862

При добавлении или отмене топирамата пациентам, получающим метформин, следует тщательно контролировать их состояние в целях надлежащего контроля сахарного диабета.

Пиоглитазон. Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение равновесной AUC_t пиоглитазона на 15%, без изменения равновесной C_{max}. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение равновесных C_{max} и AUC_t на 13 и 16% соответственно, а для активного кетометаболита снижение равновесных C_{max} и AUC_t составило 60%. Клиническая значимость этих данных не установлена. При одновременном применении топирамата и пиоглитазона, следует тщательно контролировать их состояние для надлежащего контроля сахарного диабета.

Глибенкламид. Проведено исследование фармакокинетического лекарственного взаимодействия глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) у пациентов сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата $AUC_{24ч}$ глибенкламида снижалась на 25%. Системная экспозиция 4-транс-гидроксиглибенкламида (M1) и 3-цис-гидроксиглибенкламида (M2) также снижалась (соответственно на 13 и 15%). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии.

При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат), следует тщательно контролировать их состояние для надлежащего контроля сахарного диабета.

Другие формы взаимодействия

Лекарственные препараты, предрасполагающие к развитию нефролитиаза

При одновременном применении топирамата с лекарственными препаратами, предрасполагающими к развитию нефролитиаза, может повышать риск возникновения мочекаменной болезни. При лечении топираматом следует избегать применения лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию нефролитиаза, поскольку они могут вызывать физиологические изменения, способствующие образованию мочевых конкрементов.

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. Это нежелательное явление не обусловлено

99862

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 одновременного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении суточной дозы последнего.

Дополнительные исследования лекарственных взаимодействий

В целях оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований. Ниже представлены изменения C_{max} и AUC вследствие таких взаимодействий. Во втором столбце (концентрация добавляемого лекарственного препарата) описывается направление изменения концентрации лекарственного препарата, указанного в первом столбце, при одновременном его применении с топираматом. В третьем столбце (концентрация топирамата) описывается направление изменения концентрации топирамата под воздействием добавляемого лекарственного препарата.

Резюме фармакокинетических исследований лекарственного взаимодействия

Добавляемое ЛС	**Концентрация добавляемого ЛС[a]**	**Концентрация топирамата[a]**
Амитриптилин	↔ Увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20%	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и п/к)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31%	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение C_{max} 4-гидроксипропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	Увеличение C_{max} на 9% и 16%; увеличение AUC на 9% и 17% (для пропранолола 40 и 80 мг каждые 12 ч соответственно)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18%; ↔ N-деметилдилтиазема*	Увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16% (50 мг топирамата каждые 12ч)[b]	↔

[a] выражена в% от C_{max} и AUC при монотерапии
↔ — отсутствие изменений максимальной концентрации в плазме крови и AUC (≤ 15% от исходных данных)
[b] при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

99862

Особые указания

Противоэпилептические препараты следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. При необходимости быстрой отмены терапии за пациентами следует установить надлежащий контроль (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Как и при терапии другими противосудорожными средствами, в начале применения топирамата может увеличиться частота судорог или могут возникнуть судороги нового вида. Эти явления могут быть обусловлены передозировкой, снижением концентрации одновременно применяемых лекарственных препаратов, прогрессированием заболевания или парадоксальной реакцией.

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 (степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у пациентов с нарушением функции почек для достижения стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

Олигогидроз

При применении топирамата описано возникновение олигогидроза (снижения потоотделения). Снижению потоотделения и гипертермии (повышение температуры тела) могут быть особенно подвержены маленькие дети, находящиеся в условиях высокой температуры окружающей среды. При терапии топираматом необходимо обеспечить достаточную гидратацию, которая может снизить риск развития нефролитиаза (см. ниже). Достаточная гидратация до и во время физических нагрузок или воздействия высоких температур позволяет снизить риск развития нежелательных реакций, обусловленных термическим воздействием (см. раздел «Побочное действие»).

Расстройства настроения/депрессия

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

Суицидальные мысли и попытки

При применении противосудорожных средств увеличивается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных средств показал увеличение риска появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм этого риска

99862

неизвестен, имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска при применении топирамата.

В двойных слепых клинических исследованиях, частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0,5% у пациентов, принимавших топирамат (46 человек из 8652), что почти в 3 раза превышало частоту, наблюдавшуюся при приеме плацебо (0,2%, 8 человек из 4045).

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

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, в особенности с предрасположенностью к мочекаменной болезни, может повыситься риск образования конкрементов в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке или боку.

Факторами риска развития мочекаменной болезни являются: нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия. Ни один из названных факторов не является точным предиктором развития нефролитиаза при приеме топирамата. Кроме того, к факторам риска относится сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК $\leq$ 70 мл/мин) топирамат следует назначать с осторожностью, так как его плазменный и почечный клиренсы снижаются. Рекомендации по дозированию у пациентов с почечной недостаточностью представлены в разделе «Способ применения и дозы» (подраздел «Почечная недостаточность»).

Нарушение функции печени

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

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

99862

смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются в течение первого месяца 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 снижение внутриглазного давления. Обычно эти меры, как правило, 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, исчезали после отмены терапии. При возникновении проблем со зрением следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (снижение содержания гидрокарбонатов в плазме в отсутствие респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки является следствием ингибирования топираматом почечной карбоангидразы. Степень снижения концентрации обычно легкая или средняя (среднее значение составляет 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг/сут или более и около 6 мг/сут/кг массы тела при применении у детей). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, богатая жирами пища, некоторые лекарственные препараты), могут служить дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонатснижающий эффект топирамата.

99862

Хронический метаболический ацидоз увеличивает риск образования мочевых конкрементов и может привести к остеопении.

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

В зависимости от основного заболевания при лечении топираматом рекомендуется проводить надлежащую оценку состояния, включая определение сывороточной концентрации бикарбоната. При наличии признаков или симптомов (например, дыхания Куссмауля, одышки, анорексии, тошноты, рвоты, чрезмерной усталости, тахикардии или аритмии), свидетельствующих о метаболическом ацидозе, рекомендуется измерить содержание гидрокарбонатов в сыворотке крови. При развитии и сохранении метаболического ацидоза, следует рассмотреть вопрос снижения дозы или отмены топирамата (постепенно).

Топирамат следует с осторожностью применять у пациентов с метаболическим ацидозом или факторами риска его развития.

Нарушение когнитивных функций

Когнитивные нарушения при эпилепсии носят многофакторный характер и могут быть обусловлены причинным заболеванием, эпилепсией или противоэпилептической терапией. В литературе описано нарушение когнитивных функций у взрослых, получающих лечение топираматом, требовавшее снижения дозы или отмены терапии. Однако исследования по влиянию на когнитивные исходы у детей, принимающих топирамат, недостаточны, и их влияние на эти параметры требует дальнейшего изучения.

Усиленное питание

При лечении топираматом у некоторых пациентов может понижаться масса тела. У пациентов, принимающих топирамат, рекомендуется контролировать массу тела. Если у пациента при лечении топираматом снижается масса тела, необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Топирамат оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Топирамат действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызывать нарушения зрения. Указанные нежелательные реакции могут представлять потенциальную угрозу пациентам при управлении ими

99862

транспортными средствами и работе с механизмами, особенно в период установления индивидуальной чувствительности к препарату.

Форма выпуска

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

По 7 или 10 таблеток в блистер из алюминиевой фольги. По 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Производитель

Торрент Фармасьютикалс Лтд., Индия/Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Торрент Хаус, Офф Ашрам Роуд, Ахмедабад 380 009, Индия/Torrent House, Off Ashram Road, Ahmedabad 380 009, India

Адрес места производства:

Торрент Фармасьютикалс Лтд./Torrent Pharmaceuticals Ltd., India

Индрад-382721, Дист. Мехсана, Индия/Indrad-382721, Dist. Mehsana, India

Сведения о рекламациях и нежелательных реакциях направлять по адресу:

Представительство «Торрент Фармасьютикалс Лтд.»:

г. Москва 117418 ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

e-mail: torrent@torrentpharma.ru

Ответственное лицо Е.П. Гуськова

ФГБУ НЦЭСМП
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 7

99862