

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

05 09 25

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топирамат-Виал

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг

**Белорусско-голландское совместное предприятие общество с
ограниченной ответственностью «Фармлэнд» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)**

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » **05 09 25** 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс, кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер. Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют, что у младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение I триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных органов и систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы	Применение при беременности и в период грудного вскармливания Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс, кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер. Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета регистра беременностей свидетельствуют, что у младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение I триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития

как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии. Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии топираматом свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже

(например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма) и нарушений развития нервной системы (например, расстройства аутистического спектра и умственная отсталость). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии. Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при

10-го процентиля с коррективкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ была среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена. Во время терапии 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	последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противосудорожных препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противосудорожные препараты, данные учета беременностей при монотерапии топираматом свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с коррективкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ была среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали
--	---

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

Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери.

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

применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра.

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

Следует рассмотреть альтернативные возможности лечения для женщин с сохранным детородным потенциалом. Во время терапии топираматом женщины с сохранным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. Пациентку следует предупредить об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и потенциальном риске от применения препарата для плода. Если женщина планирует беременность, рекомендуется до зачатия рассмотреть альтернативные варианты лечения. В случае применения топирамата в первом триместре беременности следует вести тщательный пренатальный мониторинг.

Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохранным 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. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери. При исследовании у животных не было обнаружено влияния топирамата на фертильность. Эффект топирамата в отношении фертильности у людей не установлен.
--	---

Особые указания	Особые указания
Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая топирамат, 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 Топирамат-Виал, 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 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	Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая топирамат, 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 Топирамат-Виал, 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

почек. Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у пациентов с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время. <i>Олигогидроз</i> 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. <i>Расстройства настроения/депрессия</i> При лечении топираматом наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии. <i>Суицидальные попытки</i> При применении противосудорожных препаратов, включая топирамат, увеличивается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ показал увеличение рисков	заболевания или парадоксального эффекта. Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4 -8 дней у пациентов с нормальной функцией почек. Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у пациентов с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время. <i>Олигогидроз</i> 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
--	--

появления суицидальных явлений на 0,43% на фоне приема противозепилептических средств по сравнению с 0,24% пациентов, получавшими плацебо.

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.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, принимавших топирамат, были зарегистрированы тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. раздел «Побочное действие»). Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, одновременно принимавших другие лекарственные препараты, связь которых с

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 противозепилептических препаратов, включая топирамат, увеличивается риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний.

Мета-анализ показал увеличение рисков появления суицидальных явлений на 0,43% на фоне приема противозепилептических средств по сравнению с 0,24% пациентов, получавшими плацебо.

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

развитием ССД и ТЭН известна. Несколько случаев были зарегистрированы у пациентов, получавших топирамат в качестве монотерапии. Рекомендуется информировать пациентов о возможных симптомах тяжелых кожных реакций. При подозрении на развитие ССД или ТЭН прием препарата Топирамат-Виал должен быть прекращен.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, в особенности с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке или 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 (см. раздел «Особые указания» - Метаболический ацидоз и его последствия). Ни один из этих факторов не определяет формирование камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топирамат-Виал пациентам с почечной недостаточностью (КК <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью

(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.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, принимавших топирамат, были зарегистрированы тяжелые кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. раздел «Побочное действие»). Большинство таких случаев наблюдалось у пациентов, одновременно принимавших другие лекарственные препараты, связь которых с развитием ССД и ТЭН известна. Несколько случаев были зарегистрированы у пациентов, получавших топирамат в качестве монотерапии.

Рекомендуется информировать пациентов о

из-за возможного снижения клиренса этого препарата.

Миопия и синдром вторичной закрытоугольной глаукомы

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, отслойка хориоидальной оболочки глаза, отслойка пигментного эпителия клетчатки, макулярные полосы и повышение внутриглазного давления. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, прекращают прием препарата, как только лечащий врач сочтет это возможным, и принимают соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного

возможных симптомах тяжелых кожных реакций. При подозрении на развитие ССД или ТЭН прием препарата Топирамат-Виал должен быть прекращен.

Нефролитиаз

У некоторых пациентов, в особенности с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке или 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 (см. раздел «Особые указания» - Метаболический ацидоз и его последствия). Ни один из этих факторов не определяет формирование камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топирамат-Виал пациентам с почечной недостаточностью (КК <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата

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. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата, следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз и его последствия

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 проявляться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение

понижен.

Нарушение функции печени

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

Миопия и синдром вторичной закрытоугольной глаукомы

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, отслойка хориоидальной оболочки глаза, отслойка пигментного эпителия клетчатки, макулярные полосы и повышение внутриглазного давления. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов до 40

составляет 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в сутки и около 6 мг/кг в сутки — при применении 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. Хронический, нелеченный метаболический ацидоз может увеличить риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. раздел «Особые указания» - Нефролитиаз). 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 взрослых. Было проведено однолетнее открытое исследование среди пациентов детского возраста с недавно диагностированной или впервые выявленной эпилепсией для оценки влияния топирамата в сравнении с левитирацетамом на рост, развитие и минерализацию костей. Продолжающийся рост наблюдался в обеих группах лечения, но в группе, принимавшей топирамат, наблюдалось статистически значимое снижение среднегодового изменения массы тела и	лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, прекращают прием препарата, как только лечащий врач сочтет это возможным, и принимают 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. <i>Дефекты поля зрения</i> 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
---	---

минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой, принимавшей левитирацетам. Аналогичная тенденция также наблюдалась для роста и скорости роста, но не была статистически значимой. Изменения, связанные с ростом, не были ни клинически значимыми, ни приводящими к отмене или приостановке лечения. Нельзя исключить и другие сопутствующие факторы.

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 противосудорожной 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

отмены терапии. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата, следует рассмотреть возможность прекращения терапии.

Метаболический ацидоз и его последствия

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 проявляться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в сутки и около 6 мг/кг в сутки — при применении в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже

его эффекты требуют дальнейшего изучения.

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без неё (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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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.

Женщины детородного возраста

Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противосудорожных препаратов, включая топирамат. Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. При лечении и

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.

Хронический, нелеченный метаболический ацидоз может увеличить риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. раздел «Особые указания» - Нефролитиаз).

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 взрослых. Было проведено однолетнее открытое исследование среди пациентов детского возраста с недавно диагностированной или впервые выявленной эпилепсией для оценки влияния топирамата в сравнении с леветирацетамом на рост, развитие и минерализацию костей. Продолжающийся рост наблюдался в

консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношении 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.

Усиленное питание

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

обеих группах лечения, но в группе, принимавшей топирамат, наблюдалось статистически значимое снижение среднегодового изменения массы тела и минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой, принимавшей леветирацетам. Аналогичная тенденция также наблюдалась для роста и скорости роста, но не была статистически значимой. Изменения, связанные с ростом, не были ни клинически значимыми, ни приводящими к отмене или приостановке лечения. Нельзя исключить и другие сопутствующие факторы.

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. <i>Нарушение когнитивных функций</i> 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. <i>Гипераммониемия и энцефалопатия</i> При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без неё (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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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. <i>Женщины детородного возраста</i> Перед началом лечения топираматом женщинам с сохраненным детородным потенциалом следует провести тест на беременность и использовать высокоэффективные методы контрацепции. Пациентка должна быть полностью проинформирована о рисках, связанных с применением топирамата во время беременности. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.
--	--

	Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношении 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. <i>Усиленное питание</i> Если пациент теряет массу тела при лечении топираматом, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку	Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг. По 10 или 15 таблеток в контурную

из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.	ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2 или 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.
Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ВИАЛ» 109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571 Тел.: +7-495-725-58-17	Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ВИАЛ» 109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571 Тел.: +7495-725-58-17 e-mail: PV@vial-pharm.ru

Генеральный директор
ООО «ВИАЛ»



Алейников В. А.