

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топирамат Канон

Регистрационный номер: ЛП-004876

Торговое наименование препарата: Топирамат Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: топирамат 50,00 мг; *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфата дигидрат 60,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 4,00 мг, крахмал кукурузный прежелатинизованный 55,50 мг, кремния диоксид коллоидный 1,10 мг, магнезия гидроксикарбоната (магнезия карбонат тяжелый) 19,90 мг, магнезия стеарат 1,50 мг, повидон К-30 8,00 мг; *состав пленочной оболочки:* Опадрай 20А220053 желтый 6,0000 мг, в том числе: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,8000 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,7400 мг, краситель железа оксид желтый 0,2478 мг, краситель солнечный закат желтый 0,0012 мг, тальк 0,6000 мг, титана диоксид 1,6110 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе - белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противозипилептическое средство.

Код АТХ: N03АХ11.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность γ-аминоасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК_α-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК_α-рецепторов, пренятывает активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксзол-4-пропионовая кислота) - рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

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

Фармакокинетика

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 метаболитов.

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

Всасывание

Топирамат всасывается быстро и эффективно. После приема внутрь 100 мг топирамата средняя максимальная концентрация в плазме (С_{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

С белками плазмы связывается 13-17 % топирамата. Места связывания топирамата на эритроцитах насыщаются при его концентрации в плазме более 4 мг/мл.

Объем распределения обратно пропорционален дозе. Объем распределения (после однократного перорального приема 100-1200 мг) составляет 0,55-0,8 л/кг, 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 гидроксילирования, гидролиза и глюкуронирования. Количество каждого метаболита не превышает 3 % от общей радиоактивности, обнаруживаемой после введения ¹⁴C-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 ¹⁴C-топирамата. После приема 50 мг 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 клиренса топирамата. После приема внутрь плазменный клиренс топирамата составляет примерно 20-30 мл/мин.

Топирамат обладает низкой межиндивидуальной вариацией 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 С_{max} после многократного приема внутрь 100 мг у здоровых добровольцев составляет 6,76 мкг/мл. Средний плазменный период полувыведения после многократного приема 50 мг и 100 мг топирамата дважды в день составляет 21 ч.

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

У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <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:

- продолжительность гемодиализа;
- клиренс используемой системы гемодиализа;
- эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26 %. Поэтому пациентам с почечной недостаточностью следует применять топирамат с осторожностью. У пожилых пациентов без заболеваний почек, плазменный клиренс топирамата не меняется.

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетика топирамата у детей так же, как и 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 концентраций топирамата в плазме.

Показания к применению

Эпилепсия:

- в качестве средства монотерапии у взрослых и детей старше 3 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией);
- в составе комлексной терапии у взрослых и детей старше 3 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто.

Применение при мигрени у взрослых:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

- Детский возраст до 3-х лет.

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

С осторожностью

При почечной и печеночной недостаточности, нефроуролитиазе (в т.ч. в анамнезе и в семейном анамнезе), гиперкальциурии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Специальных контролируемых исследований, в которых 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, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно в течение первого триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоплазия и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии. Данные одного из реесоров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противозипилептические препараты.

Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противозипилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии, чем в случае применения монотерапии. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противозипилептические 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 (НГТВ): определяется как масса тела при рождении ниже 10-го проценталя с коррективорвой по гестационному возрасту и стратификацией по полу) среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. Долгосрочные последствия НГТВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГТВ не установлена.

Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции.

Применение препарата Топирамат Канон при беременности у женщин с неконтролируемой эпилепсией оправдано лишь в том случае, когда потенциальный польза от применения препарата для матери превышает возможный риск для плода. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если топирамат применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода. Ограниченное число наблюдений у пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин, поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

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

Внутри, проглатывая таблетку целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи.

Для оптимального контроля эпилептических приступов рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим увеличением до эффективной дозы. При подборе дозы и темпах ее увеличения следует руководствоваться клинической реакцией пациента. Мониторинг концентрации топирамата для оптимизации терапии лекарственными препаратами не требуется. В редких случаях может потребоваться коррекция доз феноитоина или карбамазепина при одновременном применении с топираматом.

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, принимающим 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

При применении в качестве монотерапии необходимо учитывать возможное влияние отмены сопутствующей противосудорожной терапии на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующую противосудорожную терапию по соображениям безопасности, рекомендуется снижать дозу сопутствующего лекарственного препарата на одну треть каждые 2 недели. При отмене лекарственных препаратов, являющихся индукторами «печеночных» ферментов, концентрации топирамата в крови будут возрастать. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу топирамата можно снизить.

Взрослые пациенты в начале проведения монотерапии должны принимать по 25 мг топирамата 1 раз в сутки перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25 мг или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). При непереносимости пациентом такого режима повышения дозы можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Рекомендуемая доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет от 100 мг до 200 мг в сутки, разделенных на 2 приема, а максимальная суточная доза - 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1 г/сут.

Детям старше 3-х лет при монотерапии в первую неделю лечения - 0,5-1 мг/кг массы тела в сутки перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. При подборе дозы и скорости ее повышения необходимо руководствоваться клинической эффективностью. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 3-х лет составляет 100 мг/сут в зависимости от клинической эффективности (у детей 6-16 лет она составляет около 2 мг/кг/сут). Максимальная суточная доза для детей с недавно диагностированными парциальными припадками не превышает 500 мг в сутки.

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами

У взрослых начальная доза - 25-50 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 25-50 мг в 1-2 недели до достижения эффективной дозы. Минимально эффективная доза составляет 200 мг в сутки. Обычно средняя суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым пациентам может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной - 1600 мг. У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки.

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 3-х лет

Рекомендуемая суммарная дневная доза топирамата в качестве средства дополнительной терапии составляет 5-9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе 1-3 мг/кг в день) на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг в 1-2 недели и принимать ее в два приема. Дневная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

В дни проведения гемодиализа топирамат следует применять дополнительно в дозе, равной половине суточной дозы, в 2 приема (до и после процедуры). Отменять препарат следует постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков (на 100 мг/неделю).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной или поддерживающие дозы.

Гемодиализ

В дни проведения гемодиализа топирамат следует назначать дополнительно в дозе, равной половине суточной дозы, в 2 приема (до и после процедуры гемодиализа).

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Пожилые пациенты

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

Побочное действие

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

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

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия;

Нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия;

Редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность;

Частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Часто: анорексия, снижение аппетита;

Нечасто: метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия;

Редко: гиперхлоремический ацидоз, гипераммониемия, гиперамниониемическая энцефалопатия.

Психические нарушения

Очень часто: депрессия;

Часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения свободной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения;

Нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение или потеря либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций, патологическое мышление, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение;

Редко: мания, паническое расстройство, чувство бесцельности*, гипомания.

Нарушения со стороны центральной нервной системы

Очень часто: парестезии, сонливость, головокружение;

Часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушения координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувствительности, балласта, дизартрия, интенционный тремор, садация;

Нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушения речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слонотечение, гиперсония, афазия, варьирующаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфагия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение «мурашек» по телу;

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

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения;

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

Редко: односторонняя слепота, переходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия;

Частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушения подвижности глаза*.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Часто: вертиго, звон в ушах, боль в ухе;

Нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ухе, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудистой системы

Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы;

Редко: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и среднего уха

Часто: одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*; *Нечасто:* одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа, дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея;

Часто: рвота, запор, боль в эпигастральной области, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, дискомфорт в животе;

Нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гипертальвация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: алопеция, сыпь, зуд;

Нечасто: ангилоэроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица;

Нечасто: синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, парарубцательный отек*, локализованная крапивница;

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке;

Нечасто: припухлость суставов*, скованность мышц, боли в боку, усталость в мышцах;

Редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия;

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

Редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре) почечноканальцевый ацидоз*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения

Очень часто: усталость;

Нарушения социального функционирования

Нечасто: нарушение способности к обучению.

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

Особые группы

Дети

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

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

Передозировка

Признаки и симптомы: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия.

В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»). Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата в количестве 96-110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня симптомы передозировки разрешились.

Лечение: специфического антидота нет, при необходимости проводится симптоматическая терапия. Необходимо сразу же вызвать рвоту и промыть желудок, увеличить потребление воды. В исследованиях *in vitro* было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат.

Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние препарата топирамат на концентрации других противозиплептических препаратов (ПЭП)

Одновременный приём препарата Топирамат Канон с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме.

В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Воздействие других противозиплептических препаратов на концентрацию пре-парата Топирамат Канон

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Топирамат Канон в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топирамат Канон может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта.

Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации препарата Топирамат Канон в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы топирамата.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавление ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация топирамата
Фенитоин	↔>**	↓ (48%)
Карбамазепин	↔	↓ (40%)
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ = отсутствие эффекта;

** = повышение концентрации у единичных пациентов;

↓ = снижение концентрации в плазме;

НИ = не исследовалась;

ПЭП = противозиплептический препарат.

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин

В исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация-время» дигоксина в плазме при одновременном приеме препарата Топирамат Канон уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене препарата Топирамат Канон пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторингованию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС

В рамках клинических исследований последствия совместного введения препарата Топирамат Канон с алкоголем или другими веществами, угнетающими функцию ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Зверобой продырявленный

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

Пероральные контрацептивы

В исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовалось комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50-800 мг в день не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг в день - на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах топирамата 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у пациентов, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с препаратом Топирамат Канон. Пациентам, принимающим эстроген-содержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий

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

Рисперидон

Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, снижается соответственно на 16 % и 33 %. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении гидрохлоротиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27 % и площади под кривой «концентрация-время» топирамата на 29 %. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом.

Метформин

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» метформина на 18 % и на 25 %, соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижался на 20 %. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформинном снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае добавления или отмены препарата Топирамат Канон у пациентов, получающих метформин, следует исследовать состояния пациентов с сахарным диабетом.

Пиоглитазон

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременно применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение площади под кривой «концентрация-время» пиоглитазона на 15 % без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» на 13 % и на 16 %, соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и максимальной концентрации, и площади под кривой «концентрация -время» на 60 %. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременно применении пациентами препарата Топирамат Канон и пиоглитазона следует исследовать состояния пациентов с сахарным диабетом.

Глибенкламид

Было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция - 4-транс-гидроксиглибенкламида и 3-цис-гидроксиглибенкламида (соответственно на 13 % и 15 %). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. Обнаружено статистически недостоверное снижение AUC пиоглитазона на 15 % при отсутствии изменения C_{max}. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты

Одновременное применение препарата Топирамат Канон с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках.

Вальпроевая кислота

Комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у пациентов, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Эта неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием. При совместном приеме топирамата и вальпроеой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °C) в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроеой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата. *Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия* Для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство (ЛС)	Концентрация добавляемого ЛС	Концентрация топирамата ¹
Амитриптилин	Увеличение максимальной концентрации (C _{max}) и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалась
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалась

Пропранолол	Увеличение C _{max} для 4-ОН пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	Увеличение C _{max} на 9 % и 16 %; AUC на 9 % и 17 % для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 ч, соответственно
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалась
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и дезацетил-дилтиазема на 18 %; ↔ для N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч) ²	↔

¹ выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии;

↔ = отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (≤ 15 % от исходных данных); ² при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14 %, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

Особые указания

Противозиплептические препараты, включая и топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических исследованиях дозы уменьшались 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 Канон, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента. Как и в случае применения других противозиплептических препаратов, у некоторых пациентов, принимающих топирамат, наблюдается повышение частоты припадков или новые типы припадков. Данное явление может являться последствием передозировки, снижения концентрации совместно применяемых противозиплептических 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 потребоваться 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 потребоваться более продолжительное время.

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

Расстройства настроения/депрессия

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

Суицидальные попытки

При применении противозиплептических препаратов, включая препарат Топирамат Канон, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. В двойных слепых клинических исследованиях частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0,5 % у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652), что примерно в 3 раза выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0,2 % у 8 человек из 4045). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат. Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Нефролитиаз

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

При применении препарата Топирамат Канон 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 секретией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения препарата Топирамат Канон. 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 препарата, как только лечащий врач сочтет это возможным, и соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

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

Дефекты поля зрения

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

Метаболический ацидоз

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при использовании у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и около 6 мг в день на кг массы тела при использовании в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов) могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата. У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Эффекты топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у детей и у взрослых.

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, глубокое куссмаулевское дыхание, диспноэ, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, тахикардия или аритмия) рекомендуется проведение определения концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистенции рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Нарушение когнитивных функций

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

Гипераммониемия и энцефалопатия

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без нее (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия наиболее часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроеой 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.

Усиленное питание

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами
Топирамат действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызвать нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для пациентов, управляющих автомобилем и движущимся механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция пациента на препарат. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работы с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30, 60 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена высокой плотности с крышкой навинчиваемой из полипропилена, обеспечивающей защиту от детей, или в банку из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкой плотности, или в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полипропилена, или в банку из полиэтиленкрефталата с крышкой навинчиваемой из полипропилена.

По 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пакет из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефонам: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препарата».

Производитель

АО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63. www.canonpharma.ru