МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РОПИМАТ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ропимат

Международное непатентованное название: Топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг

Активное вещество: топирамат – 25 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 12,625 мг, лактозы моногидрат – 5 мг, крахмал прежелатинизированный – 5 мг, магния стеарат – 0,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1,875 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай 12В58956 Белый – 1,4 мг.

Состав Опадрая 12В58956 Белого: гипромеллоза 5 cps (HPMC 2910) – 78%, титана диоксид – 12,9%, макрогол-400 – 7,3%, полисорбат 80 – 1,8%.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

Активное вещество: топирамат – 50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 25,25 мг, лактозы моногидрат – 10 мг, крахмал прежелатинизированный – 10 мг, магния стеарат – 1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 3,75 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай 12В52749 Желтый – 2,8 мг.

Состав Опадрая 12В52749 Желтого: гипромеллоза 5 cps (HPMC 2910) – 78%, титана диоксид – 10,714%, макрогол-400 – 7,3%, полисорбат 80 – 1,8%, краситель железа оксид желтый – 2,186%.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Активное вещество: топирамат – 100 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 39,5 мг, лактозы моногидрат – 20 мг, крахмал прежелатинизированный – 20 мг, магния стеарат – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7,5 мг.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

Состав пленочной оболочки: Опадрай 12В52749 Желтый – 5,5 мг.

Состав Опадрая 12В52749 Желтого: гипромеллоза 5 cps (HPMC 2910) – 78%, титана диоксид – 10,714%, макрогол-400 – 7,3%, полисорбат 80 – 1,8%, краситель железа оксид желтый – 2,186%.

Описание

Таблетки 25 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с гравировкой «**ТР1**» на одной стороне и гладкие с другой.

Таблетки 50 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «**ТР2**» на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

Таблетки 100 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «**ТР3**» на одной стороне и гладкие с другой. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Топирамат относится к классу сульфамат-замещенных моносахаридов. Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат потенцирует активность ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. $ГАМК_А$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_А$-рецепторов. Препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК (альфа-амино-3гидрокси-5метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата в отношении NMDA-рецепторов. Эти эффекты препарата являются дозозависимыми при концентрации топирамата 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, однако по выраженности этого эффекта топирамат

90579

значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору карбоангидразы, поэтому данная активность не считается ведущей в противоэпилептической активности топирамата.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005399-291215
СОГЛАСОВАНО

В исследованиях на животных установлено, что топирамат обладает противосудорожной активностью в тестах с минимальным электрошоком на крысах и мышах. Эффективен на таких моделях эпилепсии грызунов, как тонические судороги, спонтанная эпилепсия крыс, тонико-клонические судороги, обусловленные возбуждением миндалевидного тела или глобальной ишемией.

Точные механизмы действия топирамата неизвестны.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема препарата внутрь топирамат быстро и эффективно абсорбируется из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта). Биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата. У здоровых добровольцев средняя величина максимальной концентрации (C_{max}) после многократного приема препарата внутрь по 100 мг 2 раза/сутки составила 6,76 мкг/мл.

Распределение. Связывание с белками плазмы составляет 13-17%. После однократного приема внутрь в дозе до 1200 мг средний объем распределения (V_d) составляет 0,55-0,8 л/кг. Величина V_d зависит от пола: у женщин значения составляют примерно 50% от величин, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин. После однократного приема препарата внутрь фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным и составляет 20-30 мл/мин, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в диапазоне доз от 100 мг до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У пациентов с нормальной функцией почек для достижения равновесного состояния может понадобиться от 4 до 8 дней.

Метаболизм. Топирамат метаболизируется в печени путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования с образованием шести метаболитов, практически не обладающих противосудорожной активностью. Биотрансформируется около 20% принятой дозы. Метаболизм повышается до 50% в случае, если пациент принимает другие противоэпилептические препараты, активирующие ферменты лекарственного метаболизма.

Выведение. Основным путем выведения неизмененного топирамата (70%) и его метаболитов являются почки. После многократного приема препарата в дозах 50 и 100 мг 2 раза в день средний $T_{1/2}$ (период полувыведения) составил 21 ч. Проникает в грудное молоко. Удаляется из плазмы путем гемодиализа.

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
Согласована

Фармакокинетика топирамата у детей в возрасте до 12 лет. Фармакокинетические параметры у детей, так же как и у взрослых, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесная концентрация в плазме возрастает пропорционально повышению дозы. У детей клиренс топирамата повышен, а период полувыведения более короткий, поэтому при одной и той же дозе из расчета на 1 кг массы тела концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

У пациентов с ***нарушениями функции почек*** (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) почечный и плазменный клиренс топирамата снижается. Время достижения равновесного состояния у пациентов с умеренными или выраженными нарушениями функции почек составляет от 10 до 15 дней.

Топирамат хорошо выводится из плазмы с помощью гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в плазме 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 умеренно и сильно выраженными ***нарушениями функции печени*** плазменный клиренс снижается.

У ***лиц пожилого возраста*** плазменный клиренс не изменяется.

Показания к применению

- В монотерапии у взрослых и детей с 6 лет с парциальными (с вторичной генерализацией или без) и первично-генерализованными тонико-клоническими судорогами.
- В составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 3-х 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 (пациентов старше 18 лет) после тщательной оценки всех возможных альтернативных методов лечения. Топирамат не предназначен для лечения острых приступов мигрени.

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

Противопоказания

- Гиперчувствительность к топирамату и другим компонентам препарата,
- период грудного вскармливания,
- детский возраст (до 3 лет – для применения в составе комплексной терапии, до 6 лет – для монотерапии эпилепсии, до 18 лет – для профилактики приступов мигрени),
- непереносимость лактозы,
- дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- профилактика приступов мигрени во время беременности или у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность, нефроуролитиаз (в том числе в прошлом или семейном анамнезе), гиперкальциурия, беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В исследованиях на животных зарегистрировано тератогенное действие препарата. Специальных исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Данные учета беременностей свидетельствуют о трехкратном повышении риска врожденных пороков развития у новорожденных и снижения массы тела (менее 2500г) при применении топирамата. 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 препаратов. У младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию топирамата в I триместре, повышен риск развития врожденных пороков (например, дефекты лицевого черепа, такие как расщелина верхней губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма).

При применении топирамата во время беременности сообщалось об увеличении относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ – показатель, который определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу). Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Риск врожденных пороков развития при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии топираматом.

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003399 - 291215
СОГЛАСОВАНО

Применение топирамата во время беременности у женщин с неконтролируемой эпилепсией возможно лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный 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.

Женщинам детородного возраста при лечении топираматом нужно применять надежные методы контрацепции. При лечении пациенток с сохраненным детородным потенциалом необходимо тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы к возможному риску применения и рассмотреть возможность альтернативных методов лечения.

Имеются данные о том, что топирамат выделяется с грудным молоком. Ввиду этого необходимо отменить лечение топираматом, либо прекратить грудное вскармливание, при этом следует принимать во внимание важность препарата для матери.

Способ применения и дозы

Топирамат принимается внутрь, независимо от приема пищи; таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая.

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

Во избежание синдрома отмены или увеличения количества судорог у пациентов, независимо от наличия в анамнезе судорог или эпилепсии, противосудорожную терапию, в том числе лечение топираматом, 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.

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Влияние отмены сопутствующей противосудорожной терапии при переходе на монотерапию топираматом. В тех случаях, когда нежелательно резко отменять сопутствующую противосудорожную терапию из-за возможного снижения контроля частоты приступов, дозы препаратов уменьшают постепенно: на одну треть каждые 2 недели.

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003380-280212
СОГЛАСОВАНО

При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, концентрация топирамата в плазме крови будет возрастать. В таких ситуациях при наличии клинических показаний, дозу топирамата можно уменьшить.

Взрослым при монотерапии эпилепсии (включая пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек) следует начинать прием топирамата с 25 мг 1 раз в сутки перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25-50 мг/сутки (суточную дозу делят на 2 приема). При непереносимости такого режима терапии дозу повышают через большие интервалы. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемая доза составляет 100 мг/сутки, максимальная суточная доза – 500 мг. В некоторых случаях при монотерапии рефрактерной к лечению эпилепсии, доза топирамата составляет 1000 мг/сутки.

Детям старше 6 лет в монотерапии эпилепсии в первую неделю лечения топирамат назначают в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела в сутки (суточную дозу делят на 2 приема). Величина дозы и скорость ее повышения определяются клинической эффективностью и переносимостью терапии. В среднем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг/сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки, а также припадки на фоне синдрома Леннокса-Гасто

Взрослым пациентам в составе комбинированной терапии начинать лечение рекомендуется с дозы 25-50 мг 1 раз/сутки на ночь в течение 1 недели. Далее следует увеличивать дозу на 25-50 мг с интервалами в 1 или 2 недели до подбора эффективной. При непереносимости такого режима дозирования, дозу повышают через большие интервалы. Минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сутки. Средняя суточная доза составляет 200-400 мг, кратность приема – 2 раза/сутки. Критерием подбора дозы служит клинический эффект. У некоторых пациентов эффект достигается при приеме препарата 1 раз/сутки. Применение максимальной суточной дозы более 1600 мг/сут не изучено.

Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек.

Детям старше 3 лет в составе комбинированной терапии топирамат рекомендуется в суточной дозе составляет 5-9 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема. Подбор дозы начинают с 25 мг/сутки (или менее, из расчета 1-3 мг/кг массы тела в сутки), препарат принимают на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг и принимать препарат в 2 приема. При

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

подборе дозы следует руководствоваться клиническим эффектом. Суточная доза до 30 мг/кг массы тела, как правило, хорошо переносится.

Мигрень

Взрослым пациентам (старше 18 лет) для профилактики приступов мигрени в начале лечения топирамат назначают по 25 мг один раз в сутки перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают на 25 мг/сут с интервалом в 1 неделю. При непереносимости такого режима терапии дозу повышают через большие интервалы. Дозу подбирают в зависимости от клинического эффекта и переносимости. В некоторых случаях положительный эффект достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. Рекомендуемая средняя суточная доза составляет 100 мг, разделенных на 2 приема, максимальная суточная доза – 200 мг.

Режим дозирования в особых клинических случаях

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤60 мл/мин) почечный и плазменный клиренс топирамата снижаются. В связи с этим следует учитывать, что для достижения равновесного состояния у данной категории больных может понадобиться 10-15 дней, в отличие от 4-8 дней у больных с нормальной функцией почек.

При гемодиализе

Поскольку топирамат удаляется из плазмы, в дни проведения данной процедуры следует назначать дополнительную дозу препарата, равную половине суточной дозы, в 2 приема (до и после гемодиализа).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с умеренно или выраженными нарушениями функций печени топирамат следует назначать с осторожностью, так как плазменных клиренс препарата у таких пациентов снижается.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Наиболее распространенные нежелательные реакции (с частотой ≥5% по сравнению с группой плацебо, отмечавшиеся по крайней мере в 1 двойном слепом исследовании): анорексия, снижение аппетита, замедление умственной деятельности, депрессия, невнятная речь, бессонница, нарушение координации движений, нарушение внимания, головокружение, дизартрия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, вялость,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

снижение памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нарушение зрения, диарея, тошнота, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение массы тела.

Дети

Нежелательные реакции, которые по данным двойных слепых клинических исследований более чем в два раза чаще встречались у детей, чем у взрослых: снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический алкалоз, гипокалиемия, нарушение поведения, агрессия, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение внимания, сонливость, нарушение суточного 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 обучения.

По частоте побочные эффекты разделены согласно критериям ВОЗ на следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) и очень редко (<1/10000).

Инфекции: очень редко: назофарингит.

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

Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение, парестезии, у детей – апатия, нарушение внимания; часто – нарушения координации движений, нистагм, вялость, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, интенционный тремор, эссенциальный тремор, нарушения речи (повторяющаяся речь, нарушение спонтанной речи, затрудненная речь), амнезия, гипестезия, извращение вкусовых ощущений, нарушение мышления, когнитивные расстройства, апатия, психические нарушения, психомоторные нарушения, седативное действие; нечасто – утрата вкусовой чувствительности, акинезия, потеря обоняния, афазия, апраксия, аура, ощущение жжения (преимущественно на лице и конечностях), мозжечковый синдром, нарушение циркадного ритма сна, сложные парциальные припадки, судороги, постуральное головокружение, усиленное слюноотделение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, тонико-клонические припадки по типу “grand mal”, гиперестезия, гипогевзия, гипокинезия, гипосмия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочные

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003399 - 291215
СОГЛАСОВАНО

состояния, нарушение осязания, ступор, обмороки, отсутствие реакций на раздражители, у детей – психомоторная гиперактивность.

Психические нарушения: часто – замедленное мышление, спутанность сознания, депрессия, бессонница, агрессивные реакции, гнев, возбуждение, дезориентация, эмоциональная лабильность, уплощение эмоций, эректильная дисфункция, у детей – изменение поведения; нечасто – аноргазмия, сексуальная дисфункция, апатия, нарушение полового возбуждения, дисфемия, ранние пробуждения по утрам, эйфория, слуховые и зрительные галлюцинации, снижение или потеря либидо, мании, гипомании, панические атаки, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, нарушения сна, суицидальные идеи или попытки, эмоциональная лабильность, плаксивость; очень редко – чувство безысходности, тревога; у детей – апатия, плач.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы: часто – тошнота, диарея; нечасто – гиперсаливация, боль в животе, запоры, сухость во рту, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боли в ротовой полости, панкреатит, жажда, диспепсические явления (дискомфорт и тяжесть в эпигастральной области); у детей – рвота; редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – миалгия, в том числе грудной клетки, мышечные спазмы, мышечные судороги, артралгия, мышечная слабость; нечасто – боли в боку, скованность мышц, утомляемость мышц; очень редко – припухлость суставов, дискомфорт в конечностях.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – брадикардия, ощущение сердцебиения, приливы крови, ортостатическая гипотензия, феномен Рейно.

Общие нарушения: очень часто – усталость, раздражительность, уменьшение массы тела; часто – астения, беспокойство, у детей – повышенная температура тела; нечасто – отек лица, аномальный результат теста «тандемная походка», нарушение способности к обучению, чувство опьянения, жажда, медлительность, похолодание конечностей, недомогание, утомляемость, слабость, кальциноз; очень редко – генерализованный отек, гриппоподобный синдром, увеличение массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – диплопия, нарушение зрения, нарушение полей зрения, сухость глаз; нечасто – нарушение аккомодации, амблиопия, блефароспазм, преходящая слепота, односторонняя слепота, повышенное слезотечение, мидриаз, ночная слепота, фотопсия, пресбиопия, скотома (в том числе мерцательная), уменьшение остроты зрения; редко – нарушение зрительного пространственного восприятия; очень редко –

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

закрытоугольная глаукома, непроизвольные движения глазных яблок, нарушения подвижности глаз, отек век, миопия, конъюнктивальный отек, макулопатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – боли в ушах, звон в ушах, у детей – вертиго; нечасто – глухота (в том числе нейросенсорная и односторонняя), дискомфорт в ушах, нарушение слуха.

Нарушения со стороны дыхательной системы: часто – затрудненное дыхание, носовое кровотечение; нечасто – хрипота, одышка при физической нагрузке, заложенность носа, гиперсекреция в околоносовых пазухах, у детей – ринорея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, алопеция, зуд, уменьшение чувствительности лица; нечасто – ангидроз, припухлость лица, аллергический дерматит, покраснение кожи, нарушение пигментации кожи, неприятный запах кожи, крапивница, макулярная сыпь; редко – локализованная крапивница; очень редко – полиморфная эритема, периорбитальный отек, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; нечасто – обострение мочекаменной болезни, гематурия, недержание мочи при напряжении, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; очень редко – почечноканальцевый ацидоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности; очень редко – аллергический отек.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто – анорексия, снижение аппетита; нечасто – метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко – гиперхлоремический ацидоз.

Изменение лабораторных показателей: нечасто – уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови (в среднем на 4 ммоль/л), кристаллурия, лейкопения.

Передозировка

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

Лечение: при острой передозировке – промывание желудка; адекватное повышение объема потребляемой жидкости; при необходимости следует провести симптоматическую

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

терапию. В исследованиях *in vitro* было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние препарата топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов

Приём топирамата одновременно с другими противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением фенитоина, применение которого в сочетании с топираматом у отдельных больных может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (CYP2Cmeph). Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме.

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.

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

Воздействие других противоэпилептических препаратов на концентрацию топирамата

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения топираматом может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы. Влияние фенобарбитала и примидона на концентрацию топирамата не исследовано.

Результаты описанных взаимодействий представлены в таблице № 1.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

Таблица № 1. Влияние других ПЭП на концентрацию топирамата в плазме

ПЭП	**Концентрация ПЭП в плазме**	**Концентрация топирамата в плазме**
Фенитоин	отсутствие эффекта (повышение концентрации в плазме в единичных случаях)	снижение концентрации в плазме на 48%
Карбамазепин	отсутствие эффекта	снижение концентрации в плазме на 40%
Вальпроевая кислота	отсутствие эффекта	отсутствие эффекта
Фенобарбитал	отсутствие эффекта	не исследовано
Примидон	отсутствие эффекта	не исследовано

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) дигоксина в плазме при применении совместно с топираматом уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене препарата топирамат больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторингу концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие центральную нервную систему: не рекомендуется принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции центральной нервной системы.

Зверобой продырявленный: при совместном приеме топиромата и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме может снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться.

Пероральные контрацептивы: в исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), топирамат в дозах 50-800 мг в день не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг в день – на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах препарата Топирамат 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления «прорывных» кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Больным, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003300-201215
ОТРЕДАКТИРОВАНО

сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструации. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий: у здоровых добровольцев наблюдалось снижение площади под кривой «концентрация-время» лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У больных с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг в сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг в сутки) площадь под кривой «концентрация-время» лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Рисперидон: исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и больным с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки площадь под кривой «концентрация-время» 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.

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. 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 метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399 - 291215
СОГЛАСОВАНО

Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае использования топирамата в терапии пациентов, получающих метформин, следует мониторировать диабетический статус.

Пиоглитазон: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и одновременном 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 одновременном применении пациентами топирамата и пиоглитазона необходимо исследовать состояния пациентов, больных 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 больных сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата площадь под кривой «концентрация-время» 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 площади под кривой «концентрация-время» пиоглитазона на 15% при отсутствии изменения C_{max}. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Другие препараты: одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках.

Вальпроевая кислота: комбинированное применение топирамата и вальпроевой кислоты у больных, хорошо переносящих каждый препарат в отдельности, сопровождается гипераммониемией с энцефалопатией или без нее. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезают после отмены одного из препаратов. Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005399 - 291215
СОГЛАСОВАНО

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

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований. Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	Концентрация добавляемого лекарственного средства[1]	Концентрация топирамата[1]
Амитриптилин	увеличение максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» метаболита нортриптилина на 20%	не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	увеличение площади под кривой «концентрация-время» метаболита на 31%	не исследовалось
Пропранолол	увеличение максимальной концентрации для 4-ОН пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение максимальной концентрации на 9% и 16%, увеличение площади под кривой «концентрация-время» на 9 и 17%, (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 часов) соответственно
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение площади под кривой «концентрация-время» дилтиазема на 25% и уменьшение дезацетилдилтиазема на 18%, и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение площадь под кривой «концентрация-время» на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение площадь под кривой «концентрация-время» на 16% (50 мг каждые 12ч)[2]	↔

[1] выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» при монотерапии;
↔ = отсутствие изменений максимальной концентрации в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (≤15% от исходных данных);
[2] при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

Особые указания

Доза топирамата и скорость ее повышения определяется индивидуально в соответствии с клинической эффективностью (степень контроля судорожных припадков, частота приступов мигрени) и переносимостью терапии.

Отмена топирамата, как и других противоэпилептических препаратов, должна быть постепенной, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты приступов. 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 топирамата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Скорость выведения топирамата через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у больных с нормальной функцией почек.

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.

Суицидальные мысли и попытки. При лечении топираматом повышается частота возникновения расстройств настроения и депрессии. При применении противоэпилептических препаратов, включая топирамат, 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 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

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Нефролитиаз. У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных приступов почечной колики (симптомы – боль в боковой поясничной области, обычно сопровождающаяся ознобом, частыми позывами на мочеиспускание, иногда рвотой). Чтобы уменьшить риск образования камней, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в том числе в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек. Следует соблюдать осторожность при назначении топирамата пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен.

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

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома. При применении топирамата описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают резкое 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. Возможно развитие дефектов полей зрения при терапии топираматом. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у больных до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечение включает прекращение приема топирамата, как только лечащий врач сочтет это возможным, а также меры, направленные на понижение внутриглазного

гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации

90579

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003399-291215
СОГЛАСОВАНО

гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при использовании у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и около 6 мг в день на кг массы тела при использовании в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов) могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата.

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

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. Симптомами метаболического ацидоза являются повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, одышка, тахикардия или аритмия, дыхание типа Куссмауля. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Усиленное питание. Если пациент теряет массу тела при лечении препаратом топирамат, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Нарушение когнитивных функций. Когнитивные нарушения при эпилепсии развиваются вследствие многих причин и могут быть связаны с основным заболеванием, с эпилепсией или с противоэпилептической терапией. Сообщалось о случаях когнитивных нарушений в взрослых при терапии топираматом, приведших к необходимости снижения дозы или прекращения лечения топираматом. Данные исследований по когнитивным нарушениям у детей, леченных топираматом, недостаточны.

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 нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для больных, управляющих

автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция больного на препарат. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работы с механизмами.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002399-291215
СОГЛАСОВАНО

Форма выпуска

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

30 или 60 таблеток во флакон из ПЭВП с завинчивающейся крышечкой с системой защиты от детей и с защитной пленкой из фольги под крышечкой. Дополнительно во флакон в качестве уплотнителя вложена вата.

1 флакон с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Сахибзада Аджит Сингх Нагар (Мохали) – 160055, (Пенджаб), Индия

Ranbaxy Laboratories Limited, Sahibzada Ajit Singh Nagar (Mohali) – 160055, (Punjab), India

Производитель

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индастриал Эреа №3, А.В. Роуд, Девас – 445 001, Индия

Ranbaxy Laboratories Limited, Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas – 455 001, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании Ранбакси Лабораториз Лимитед по адресу:

129 223, Москва, пр. Мира, ВВЦ, Деловой центр «Технопарк», стр. 537/4, оф. 45-48

Тел.: (495) 234-56-11/15, факс: (495) 234-56-19

Менеджер отдела регистрации ЛС — Сунгатуллина Л. Ф.

"Сан Фармасьютикл Индастриз Лимитед" Индия / "Sun Pharmaceutical Industries Limited" India

Исполнитель:
Медицинский советник — Оберемков А. В.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5
ФГБУ ЦЭСМП

90579