МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003342-040716
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Топирамат Сандоз®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

25 мг, 50 мг, 100 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 040716 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Применение при беременности и в период грудного вскармливания У мышей, крыс и кроликов топирамат является тератогеном. Проникает через плацентарный барьер у крыс. Согласно данным реестра беременностей Великобритании и реестра беременностей «Противоэпилептические препараты Северной Америки» у младенцев, матери которых получали монотерапию топираматом в I триместре беременности, был повышен риск врожденных пороков развития (например, дефекты лицевого черепа, такие как расщелина верхней губы и неба,	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность.* У мышей, крыс и кроликов топирамат является тератогеном. Проникает через плацентарный барьер у крыс. Согласно данным о беременных из реестра Великобритании и Североамериканского реестра противоэпилептических препаратов у младенцев, матери которых получали монотерапию топираматом в I триместре беременности, был повышен риск врожденных пороков развития (например, дефекты лицевого черепа, такие как расщелина верхней губы и неба, гипоспадия и аномалии различных

гипоспадия и аномалии различных систем органов). Согласно тому же реестру, при применении во время беременности топирамата в качестве монотерапии частота тяжелых врожденных пороков развития у младенцев была в три раза выше, чем у сверстников, чьи матери не принимали противосудорожных средств. Кроме того, в группе лечения топираматом по сравнению с контрольной группой наблюдалась повышенная вероятность рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Данные учета беременностей и результаты других исследований говорят о том, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии. Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции, а также подбирать альтернативные методы лечения. Топирамат экскретируется в грудное	систем органов). Согласно тому же реестру, при применении во время беременности топирамата в качестве монотерапии частота тяжелых врожденных пороков развития у младенцев была в три раза выше, чем у сверстников, чьи матери не принимали противосудорожных средств. В группе лечения топираматом по сравнению с контрольной группой наблюдалась повышенная вероятность рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Имеются данные об увеличении относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ, определяется как масса тела при рождении ниже 10-го процентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергшихся воздействию топирамата внутриутробно. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Данные учета беременностей и результаты других исследований говорят о том, что риск развития тератогенных эффектов при

молоко млекопитающих животных. Способность проникать в грудное молоко человека не изучалась. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить повышенную экскрецию топирамата в грудное молоко. Ввиду того, что многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, необходимо прекратить либо прием топирамата, либо грудное вскармливание, при этом следует учитывать важность терапии препаратом для матери (см. раздел «Особые указания»).	комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии. Во время беременности топирамат следует назначать после полного информирования пациентов об установленных рисках возникновения неконтролируемой эпилепсии при беременности и потенциальном риске для плода при применении препарата Топирамат Сандоз®. В качестве препарата для профилактики мигрени топирамат противопоказан при беременности и у женщин детородного возраста, не использующих эффективные методы контрацепции. Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции, а также подбирать альтернативные методы лечения. *Период грудного вскармливания.* По данным исследований на животных топирамат экскретируется в грудное молоко. Способность проникать в грудное молоко человека не

	изучалась. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить повышенную экскрецию топирамата в грудное молоко. Ввиду того, что многие лекарственные средства проникают в грудное молоко, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о временном прекращении приема топирамата, принимая во внимание важность терапии препаратом для матери (см. *раздел «Особые указания»*). *Фертильность.* Исследования на животных не выявили влияния топирамата на фертильность. Влияние топирамата на фертильность человека не установлено.
Побочное действие Безопасность топирамата была оценена на основании данных 4111 пациентов (3182 получали топирамат и 929 получали плацебо), участвовавших в 20 двойных слепых исследованиях, и 2847 пациентов, участвовавших в 34 открытых	**Побочное действие** Безопасность топирамата была оценена на основании данных 4111 пациентов (3182 получали топирамат и 929 получали плацебо), участвовавших в 20 двойных слепых исследованиях, и 2847 пациентов, участвовавших в 34 открытых

исследованиях, соответственно, по изучению применения топирамата в качестве средства для дополнительного лечения первичных генерализованных тонико-клонических судорог, парциальных судорог, судорог, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, монотерапии по поводу вновь или недавно диагностированной эпилепсии или для профилактики мигрени. Эти данные были получены из базы данных клинических исследований. Большинство нежелательных реакций было легкой и средней степени тяжести.	исследованиях, по изучению применения топирамата в качестве средства для дополнительного лечения первичных генерализованных тонико-клонических судорог, парциальных судорог, судорог, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, монотерапии по поводу вновь или недавно диагностированной эпилепсии или для профилактики мигрени. Эти данные были получены из базы данных клинических исследований. Большинство нежелательных реакций было легкой и средней степени тяжести.
Наиболее частыми нежелательными реакциями (т.е. с частотой >5 % по сравнению с частотой, наблюдаемой в группе плацебо как минимум по 1 показанию к применению в двойных слепых контролируемых исследованиях по изучению применения топирамата) являются анорексия, снижение аппетита, брадифрения (замедленное протекание психических процессов (мышления, речи, эмоциональных	Наиболее частыми нежелательными реакциями (т.е. с частотой >5 % по сравнению с частотой, наблюдаемой в группе плацебо, как минимум по 1 показанию к применению в двойных слепых контролируемых исследованиях по изучению применения топирамата) являются: анорексия, снижение аппетита, брадифрения (замедленное протекание психических процессов: мышления, речи, эмоциональных

реакций)), расстройство экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации, расстройство внимания, головокружение, дизартрия (расстройство членораздельной речи), дисгевзия (расстройства вкуса), гипестезия, заторможенность, нарушение памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, чувство усталости, повышенная нервная возбудимость и снижение массы тела. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекции и инвазии* *очень часто:* назофарингит*.	реакций), расстройство экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации, расстройство внимания, головокружение, дизартрия (расстройство членораздельной речи), дисгевзия (расстройство вкуса), гипестезия, заторможенность, нарушение памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, затуманивание зрения, диарея, тошнота, чувство усталости, повышенная нервная возбудимость и снижение массы тела. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные заболевания*

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы *часто:* анемия; *нечасто*: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия; *редко*: нейтропения*. *Со стороны иммунной системы* *часто*: гиперчувствительность; *частота неизвестна*: аллергический отек*, отек конъюнктивы*. *Со стороны центральной нервной системы* *очень часто*: сонливость, головокружение, парестезии; *часто:* нарушение концентрации внимания, нарушение координации движений, нистагм, нарушение памяти, тремор, амнезия, нарушение походки, судороги, гипестезия, дисгевзия, когнитивные расстройства, снижение умственной деятельности, психомоторные нарушения, седативное действие, летаргия, дизартрия, нарушение равновесия, гипестезия, нарушение мышления, вялость, нарушение речи, апатия, заторможенность, интенционной тремор;	*очень часто:* назофарингит[1]. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто:* анемия; *нечасто:* лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия[3]; *редко*: нейтропения[1]. *Нарушения со стороны иммунной системы* *часто:* гиперчувствительность; *частота неизвестна*: аллергический отек[1]. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *часто*: анорексия, снижение аппетита[2]; *нечасто*: метаболический ацидоз, гипокалиемия[2] (снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л), повышение аппетита[2], полидипсия (усиление жажды); *редко*: гиперхлоремический ацидоз[2]. *Нарушения со стороны нервной системы* *очень часто:* сонливость, головокружение, парестезия; *часто:* нарушение концентрации

нечасто: угнетение сознания, большой эпилептический припадок, дефект полей зрения, утрата вкусовой чувствительности, потеря обоняния, афазия, аура, ощущение жжения в конечностях или на лице, мозжечковый синдром, низкое качество сна, сложные парциальные припадки, постуральное головокружение, дизестезия, потеря чувствительности, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, гипогевзия, гипокинезия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочные состояния, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, обморок, гиперсомния, агевзия, слюноотделение, психомоторная гиперактивность, неуклюжесть; *редко*: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакций на раздражители. <u>*Психические нарушения*</u> *очень часто:* депрессия; *часто*: замедленное мышление,	внимания[2], нарушение координации движений, нистагм, нарушение памяти, тремор, амнезия, судороги, гипестезия, дисгевзия, когнитивные расстройства, снижение умственной деятельности, психомоторные нарушения, седативное действие, летаргия, дизартрия, нарушение равновесия, гипестезия, нарушение мышления, вялость, заторможенность[2], интенционный тремор; *нечасто*: угнетение сознания, большой эпилептический припадок, дефект полей зрения, афазия, аура, ощущение жжения в конечностях или на лице, мозжечковый синдром, низкое качество сна, сложные парциальные припадки, нарушение речи, постуральное головокружение, дизестезия, потеря чувствительности, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, гипогевзия, гипокинезия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочные состояния, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор,

выраженные нарушения речи, спутанность сознания, бессонница, агрессивные реакции, нарушение настроения, тревога, возбуждение, гнев, дезориентация, эмоциональная лабильность, депрессивное состояние, аномальное поведение; *нечасто*: эректильная дисфункция, аноргазмия, нарушение сексуального возбуждения, снижение чувствительности при оргазме, гипоманиакальные состояния, мании, апатия, сексуальная дисфункция, плаксивость, дисфемия, уплощение эмоций, нарушение засыпания, ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые и зрительные галлюцинации, снижение либидо, потеря либидо, патологическое мышление, психотические расстройства, панические атаки, паническое реакции, плач, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, трудности спонтанной речи, отвлекаемость, нарушения сна, аффективная лабильность	синкопе, гиперсомния, агевзия, слюнотечение, психомоторная гиперактивность[3], неуклюжесть; *редко*: апраксия, нарушение циркадного ритма сна[2], поверхностный сон[2], гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия с отсутствием реакции на раздражители. *Нарушения психики* *очень часто:* депрессия; *часто*: замедленное мышление, расстройство экспрессивной речи, спутанность сознания, бессонница, агрессивные реакции[2], нарушение настроения, тревога, возбуждение, гнев, дезориентация, эмоциональная лабильность, депрессивное состояние, аномальное поведение[2]; *нечасто*: аноргазмия, нарушение сексуального возбуждения, снижение чувствительности при оргазме, галлюцинации, апатия[2], плаксивость, дисфемия, уплощение эмоций, нарушение засыпания[2], ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, снижение либидо,

суицидальные идеи или попытки, эйфория, паранойя, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, приподнятое настроение; *редко*: мания, чувство безысходности*, гипомания. <u>*Со стороны желудочно - кишечного тракта*</u> *очень часто*: тошнота, диарея; *часто*: боль в животе, запор, рвота, диспепсические явления, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в животе, нарушение чувствительности в ротовой полости, боль в эпигастральной области, чувство тяжести в животе, гастрит; *нечасто*: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия ротовой полости, болезненность живота при пальпации, боль в гипогастральной области, кровоточивость десен, дискомфорт в эпигастральной области, гиперсекреция слюнных желез, неприятный запах изо рта, боли в ротовой полости, глоссодиния, жажда.	потеря либидо, патологическое мышление, психотические расстройства, панические атаки, панические реакции, плач, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, трудности спонтанной речи, отвлекаемость, нарушения сна, аффективная лабильность, суицидальные идеи или попытки[2], вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, приподнятое настроение, беспокойство; *редко*: мания, чувство безысходности[1], гипомания, паническое расстройство. <u>*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*</u> *очень часто*: тошнота, диарея; *часто*: боль в животе, запор, рвота[3], диспепсические явления, сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в животе, нарушение чувствительности в ротовой полости, боль в эпигастральной области, гастрит; *нечасто*: панкреатит, вздутие живота (метеоризм),

Со стороны печени и желчевыводящих путей *редко*: гепатит, печеночная недостаточность. *Со стороны скелетно - мышечной и соединительной ткани* *часто:* миалгия, в т.ч. в грудной клетке, мышечные спазмы, мышечные судороги, артралгия, мышечная слабость, боль в грудной клетке мышечного или костного происхождения; *нечасто*: боли в боку, мышечное утомление, скованность мышц, припухлость суставов*; *редко:* дискомфорт в конечностях*. *Со стороны сердечно - сосудистой системы* *нечасто*: брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения, приливы, горячие приливы, гипотензия, ортостатическая гипотензия; *редко*: феномен Рейно. *Со стороны органа зрения* *часто:* диплопия, нарушения зрения, нечеткость зрения; *нечасто:* блефароспазм, повышенное слезотечение, сухость	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипестезия ротовой полости, болезненность живота при пальпации, боль в гипогастральной области, кровоточивость десен, дискомфорт в эпигастральной области, гиперсекреция слюнных желез, неприятный запах изо рта, боль в ротовой полости, глоссодиния. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *редко*: гепатит, печеночная недостаточность. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *часто:* миалгия, мышечные спазмы, подергивание мышц, артралгия, мышечная слабость, боль в грудной клетке мышечного или костного происхождения; *нечасто*: боли в боку, мышечное утомление, скованность мышц и суставов, припухлость суставов[1]; *редко:* дискомфорт в конечностях[1]. *Нарушения со стороны сердца* *нечасто*: брадикардия, синусовая брадикардия[2], ощущение сердцебиения.

глаз, мидриаз, фотопсия, пресбиопия, скотома, уменьшение остроты зрения, неприятные ощущения в глазах*, миопия*, светобоязнь; *редко:* односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, изменение глубины визуального восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; *частота неизвестна:* закрытоугольная глаукома*, нарушение подвижности глазных яблок*, макулопатия*, конъюнктивальный отек. *Со стороны органа слуха* *часто:* боль в ушах, звон в ушах, вертиго; *нечасто:* глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха. *Со стороны дыхательной системы* *часто:* затрудненное дыхание, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*, одышка; *нечасто:* хрипота, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция	*Нарушения со стороны сосудов* *нечасто*: «приливы» крови, ощущение жара, гипотензия, ортостатическая гипотензия; *редко*: феномен Рейно. *Нарушения со стороны органа зрения* *часто:* диплопия, нарушения зрения, затуманивание зрения; *нечасто:* блефароспазм, слезотечение[2], синдром «сухого» глаза, мидриаз, фотопсия, пресбиопия, скотома, снижение остроты зрения, неприятные ощущения в глазах[1], миопия[1], светобоязнь; *редко:* односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, изменение глубины визуального восприятия, мерцательная скотома, отек век[1], ночная слепота, амблиопия; *частота неизвестна:* закрытоугольная глаукома[1], нарушение подвижности глазных яблок[1], макулопатия[1], отек конъюнктивы[1]. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

в околоносовых пазухах, дисфония. *Со стороны кожи и подкожной клетчатки* *часто*: сыпь, алопеция, зуд; *нечасто*: отсутствие потоотделения, уменьшение чувствительности кожи лица, аллергический дерматит, покраснение кожи, нарушение пигментации кожи, отек лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь; *редко*: полиморфная эритема*, периорбитальный отек*, синдром Стивенса-Джонсона*, неприятный запах кожи, локализованная крапивница; *частота неизвестна*: токсический эпидермальный некролиз*. *Со стороны почек и мочевыводящих путей* *часто:* нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; *нечасто:* обострение мочекаменной болезни (камни в почках), гематурия, недержание мочи при напряжении, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек;	*часто:* боль в ушах, звон в ушах, вертиго[3]; *нечасто:* глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *часто:* затрудненное дыхание, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель[1], одышка; *нечасто:* хрипота, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в околоносовых пазухах, дисфония. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *часто*: сыпь, алопеция, зуд; *нечасто*: отсутствие потоотделения, уменьшение чувствительности кожи лица, аллергический дерматит, нарушение пигментации кожи, отек лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь; *редко*: полиморфная эритема[1], периорбитальный отек[1], синдром Стивенса-Джонсона[1], неприятный запах кожи, локализованная

редко: почечноканальцевый ацидоз*, обострение мочекаменной болезни (камни в мочеточнике). *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто:* утомляемость, уменьшение массы тела; *часто*: анорексия, раздражительность, увеличение массы тела*, снижение аппетита, астения, пирексия, нарушение походки, недомогание; беспокойство; *нечасто*: гриппоподобный синдром*, повышение аппетита, метаболический ацидоз, полидипсия, похолодание конечностей, чувство опьянения, вялость, аномальный результат теста «тандем-походка»; *редко*: кальциноз, отек лица, гиперхлоремический ацидоз. *Лабораторные показатели* *нечасто*: кристаллурия, лейкопения, гипокалиемия (снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л), повышение активности «печеночных» трансаминаз в	крапивница; *частота неизвестна*: токсический эпидермальный некролиз[1]. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *часто:* нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; *нечасто:* обострение мочекаменной болезни («камни» в почках), гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; *редко:* почечноканальцевый ацидоз[1], обострение мочекаменной болезни («камни» в мочеточнике). *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *нечасто*: эректильная дисфункция, половая дисфункция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто:* утомляемость; *часто*: раздражительность, астения, пирексия (лихорадка)[3], нарушение походки[2], недомогание[2], изменение ощущений; *нечасто*: гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром[1],

сыворотке крови; *редко*: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови (в среднем на 4 ммоль/л). * - нежелательная реакция зарегистрирована в пострегистрационном периоде из спонтанных сообщений. Частота рассчитана на основании данных клинических исследований. *Применение у детей* К нежелательным реакциям, зарегистрированным чаще у детей, чем у взрослых (≥2 раза) в двойных слепых контролируемых исследованиях, относятся снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, поведенческие расстройства, агрессивность, апатия, нарушение засыпания, суицидальное мышление, нарушение внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, поверхностный сон, повышенное слезоотделение, синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушение походки. К нежелательным реакциям,	похолодание конечностей, чувство опьянения, вялость; *редко*: кальциноз, отек лица. *Лабораторные и инструментальные данные* *очень часто*: снижение массы тела; *часто*: увеличение массы тела[1]; *нечасто*: кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови; *редко*: снижение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке крови (в среднем на 4 ммоль/л). *Влияние на социальные факторы* *нечасто*: неспособность к обучению[3]. [1] нежелательная реакция зарегистрирована в *пострегистрационном периоде* из спонтанных сообщений. Частота рассчитана на основании данных клинических исследований. *Применение у детей* [2] нежелательная реакция, зарегистрированная чаще у детей, чем у взрослых (≥2 раза) в двойных слепых контролируемых

зарегистрированным у детей, но не у взрослых в двойных слепых контролируемых исследованиях, относятся эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вестибулярное головокружение, рвота, гипертермия, лихорадка, неспособность к обучению.	исследованиях. [3] нежелательная реакция, зарегистрированная у детей, но не у взрослых, в двойных слепых контролируемых исследованиях.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)* Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепим, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме крови, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)* Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме крови, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Возможно, это связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента

цитохрома CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме крови. 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 противоэпилептических препаратов (ПЭП) на концентрацию топирамата* Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топирамат Сандоз® может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на	CYP2C19). Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме крови. Результаты исследования фармакокинетического взаимодействия у пациентов с эпилепсией показывают, что добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе лечения и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась. Топирамат ингибирует изофермент CYP2C19 и может взаимодействовать с другими веществами, метаболизируемыми этим изоферментом (например, диазепам, имипрамин, моклобемид, прогуанил, омепразол). *Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата* Фенитоин и карбамазепин снижают

достижение необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме крови и, следовательно, не требует изменения дозы топирамата.

Результаты этих взаимодействий суммированы в таблице:

Добавляемый ПЭП	***Концентрация ПЭП***	***Концентрация топирамата***
Фенитоин	↔**	↓ 48 %
Карбамазепин	↔	↓ 40 %
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	Не исследовалось
Примидон	↔	Не исследовалось

↔ - отсутствие эффекта

** повышение концентрации у единичных пациентов

↓ снижение концентрации в плазме крови

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) дигоксина в плазме концентрацию топирамата в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топирамат Сандоз® 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 крови и, следовательно, не требует изменения дозы топирамата.

Результаты этих взаимодействий суммированы в таблице:

Добавляемый ПЭП	***Концентрация ПЭП***	***Концентрация топирамата***
Фенитоин	↔**	↓ 48 %
Карбамазепин	↔	↓ 40 %
Вальпроевая кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбитал	↔	Не исследовалось
Примидон	↔	Не исследовалось

↔ - отсутствие эффекта

** повышение концентрации у единичных пациентов

крови при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке крови. *Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС):* не рекомендуется принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС. *Зверобой продырявленный*: при одновременном приеме топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме крови может снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинических исследований взаимодействия топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.	↓ снижение концентрации в плазме крови *Другие лекарственные взаимодействия* *Дигоксин:* в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) дигоксина в плазме крови при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения не установлена. При назначении или отмене топирамата пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке крови. *Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС):* не рекомендуется принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС. *Зверобой продырявленный*: при одновременном приеме топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме крови может

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 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 топираматом. Пациентам, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при	снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинических исследований взаимодействия топирамата и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось. *Пероральные контрацептивы:* в исследовании фармакокинетического взаимодействия, проводившемся среди здоровых добровольцев, одновременно принимавших комбинированный оральный контрацептив, содержащий 1 мг норэтиндрона и 35 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), применение топирамата в дозах 50–200 мг/сут при отсутствии других препаратов не ассоциировалось со статистически значимыми изменениями AUC каждого из компонентов перорального контрацептива. В другом исследовании экспозиция ЭЭ статистически значимо снижалась при применении доз топирамата 200 мг/сут, 400 мг/сут и 800 мг/сут (на 18 %, 21 % и 30 % соответственно), когда топирамат

отсутствии прорывных кровотечений. *Препараты лития:* у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном 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 маниакально - депрессивным психозом, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в	применялся в качестве средства дополнительного лечения у пациенток, получавших вальпроевую кислоту. В обоих исследованиях топирамат (50–200 мг/сут у здоровых добровольцев и 200–800 мг/сут у пациенток с эпилепсией) существенно не влиял на экспозицию норэтиндрона. Хотя отмечалось дозозависимое снижение экспозиции ЭЭ при применении доз топирамата 200–800 мг/сут (у пациенток с эпилепсией), существенных дозозависимых изменений экспозиции ЭЭ при применении доз 50–200 мг/сут не отмечалось (у здоровых добровольцев). Клиническая значимость этих изменений неизвестна. Возможность снижения контрацептивной эффективности и повышения частоты встречаемости прорывных кровотечений следует учитывать у пациенток, одновременно получающих комбинированные оральные контрацептивы и топирамат. Пациенток, получающих контрацептивы, содержащие эстрогены, следует спрашивать о

сутки, снижается на 16 % и 33 %, соответственно. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение уровня 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 AUC топирамата - на 29 %. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида	любых изменениях характера кровотечений. Контрацептивная эффективность может снизиться даже при отсутствии прорывных кровотечений. *Препараты лития:* у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18 % при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У пациентов с биполярным аффективным расстройством применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах топирамата (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26 %. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови. *Рисперидон:* исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным аффективным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении

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 AUC метформина на 18 % и 25 %, соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижается на 20 %. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при совместном назначении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не	топирамата в дозах 250 мг/сут или 400 мг/сут AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг/сут, снижается на 16 % и 33 % соответственно. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение уровня системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение. Когда топирамат добавлялся к лечению рисперидоном (1–6 мг/сут), о нежелательных реакциях сообщалось чаще, чем до добавления топирамата (250–400 мг/сут) (90 % и 54 % соответственно). Наиболее частыми нежелательными реакциями после добавления топирамата к рисперидону были: сонливость (27 % и 12 %), парестезия (22 % и 0 %) и тошнота (18 % и 9 %

изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае добавления или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета. *Пиоглитазон:* лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15 %, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Также, для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение максимальной концентрации и AUC на 13 % и 16 %, соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение максимальной концентрации и AUC на 60 %. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном назначении пациентам	соответственно). *Гидрохлоротиазид:* лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 ч) и топирамата (96 мг каждые 12 ч). Результаты исследований показали, что при одновременном применении топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение C_{max} топирамата на 27 % и AUC топирамата на 29 %. Клиническая значимость этих исследований неизвестна. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. Результаты клинических лабораторных исследований указывают на снижение уровня калия плазмы крови после введения топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более выраженным, когда

топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета. *Глибенкламид:* было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25 %. Также была снижена системная экспозиция 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (на 13 % и 15 %, соответственно). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат) следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.	гидрохлоротиазид и топирамат применялись в комбинации. *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 средних показателей C_{max} и AUC_{0-12} метформина на 18 % и 25 % соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижается на 20 %. Топирамат не оказывает влияния на T_{max} метформина. Клиренс топирамата при совместном назначении с метформином снижается, степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае добавления или отмены топирамата у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать

Препараты, предраспалагающие к нефролитиазу: одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образований камней в почках. Во время лечения препаратом следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.	состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.
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. Данное неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена.	*Пиоглитазон:* лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15 % без изменения C_{max} препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Также, для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение C_{max} и AUC на 13 % и 16 % соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение C_{max} и AUC на 60 %. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном назначении пациентам топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.
	Глибенкламид: было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии,

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

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: результаты взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	*Концентрация добавляемого лекарственного средства*[a]	*Концентрация топирамата*[a]
Амитриптилин	Увеличение максимальной концентрации и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение	Увеличение

применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) 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 (на 13 % и 15 % соответственно). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. При назначении топирамата пациентам, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида пациентам, получающим топирамат) следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.

Препараты, предрасполагающие к нефролитиазу: одновременное применение топирамата с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитиазу, поскольку они могут

лол	максимальной концентрации для 4 - гидрокси - пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	е максимальной концентрации на 9 % и 16 %, увеличение AUC на 9 и 17 %, соответственно (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 ч)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 % и уменьшение AUC дезацетилдилтиазема на 18 %, и ↔ для N - деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

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

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

b при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14 %, что может быть связано с накоплением препарата в процессе

вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитиазу.

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. Данное неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена.

При одновременном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °С) в сочетании с гипераммониемией или без нее. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при

достижения равновесного состояния.	увеличении дневной дозы топирамата. *Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия:* Для оценки потенциала лекарственного взаимодействия между топираматом и другими препаратами проводились клинические исследования. Изменения C_{max} или AUC в результате взаимодействий представлены ниже. Во второй колонке (концентрация добавляемого лекарственного средства) указано, как влияет добавление топирамата на концентрацию сопутствующего лекарственного препарата, указанного в первой колонке. В третьей колонке (концентрация топирамата) описано, как одновременное введение лекарственного препарата, указанного в первой колонке, влияет на концентрацию топирамата. Результаты взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственно	*Концентрация добавляемого лекарственно*	*Концентрация топирамата*[a]

е средство	*го средства*[a]	
Амитриптилин	Увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20 %	Не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	Увеличение AUC метаболита на 31 %	Не исследовалось
Пропранолол	Увеличение C_{max} для 4 - гидрокси-пропранолола на 17 % (топирамат 50 мг)	Увеличение C_{max} на 9 % и 16 %, увеличение AUC на 9 % и 17 % соответственно (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 ч)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	Не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	Уменьшение AUC дилтиазема на 25 %, уменьшение AUC дезацетилдилтиазема на 18 % и ↔ для N-деметилдилтиазема	Увеличение AUC на 20 %

Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	Увеличение AUC на 16 % (50 мг каждые 12 ч)[b]	↔

↔ отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (≤15 % от исходных данных).

[a] выражена в % от значений C_{max} в плазме крови и AUC при монотерапии.

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

Руководитель группы поддержания
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»

Никишин С.В.