Инструкция

по медицинскому применению

лекарственного препарата **ТОПСАВЕР**

Регистрационное удостоверение

Название препарата: ТОПСАВЕР

Международное непатентованное название: топирамат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая **таблетка 25 мг** содержит: *активное вещество* – топирамат 25 мг; *вспомогательные вещества* - лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, крахмал частично прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, *оболочка* - гипромеллоза, полисорбат 80, тальк, титана диоксид (Е171).

Каждая **таблетка 50 мг** содержит: *активное вещество* – топирамат 50 мг; *вспомогательные вещества* - лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, крахмал частично прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, *оболочка* - гипромеллоза, полисорбат 80, тальк, титана диоксид (Е171), краситель железа оксид желтый (Е172);

Каждая **таблетка 100 мг** содержит: *активное вещество* – топирамат 100 мг; *вспомогательные вещества* - лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, крахмал частично прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, *оболочка* - гипромеллоза, полисорбат 80, тальк, титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172);

Каждая **таблетка 200 мг** содержит: *активное вещество* - 200 мг топирамата, *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, крахмал частично прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, *оболочка* - гипромелоза, полисорбат 80, тальк, титана диоксид (Е171), железа оксид красный (Е172);

Описание:

Таблетки 25 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой "ТО" на одной стороне и "25" - на другой.

Таблетки 50 мг: светло-желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой "ТО"- на одной стороне и "50"- на другой.

Таблетки 100 мг: желтые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с маркировкой "ТО" на одной стороне и "100" - на другой.

Таблетки 200 мг: серовато-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с маркировкой "ТО" на одной стороне и "200" - на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство

Код АТХ N03AX11

Ященко И.С.
Специалист
по регистрации

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Топирамат относится к сульфат-замещенным моносахаридам. Блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАБА-рецепторов. Препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) - рецепторов к глутамату, не влияя на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении NMDA-рецепторов. Указанные эффекты дозозависимы. Кроме того, топирамат ингибирует активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Этот эффект значительно слабее, чем у ингибитора карбоангидразы ацетазоламида и не является основным компонентом противоэпилептической активности топирамата.

Фармакокинетика.

Топирамат быстро и хорошо всасывается. Прием пищи не оказывает клинически значимого эффекта на его биодоступность, которая составляет около 80%. Связь с белками плазмы 13-17%. Средний объем распределения 0,55-0,8 л/кг для разовой дозы до 1200 мг. Данный показатель зависит от пола: у женщин эти значения составляют 50% от величин, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани у женщин. Метаболизируется около 20% топирамата. До 50% топирамата метаболизируется у пациентов, одновременно принимающих другие противоэпилептические препараты (ПЭП), индуцирующие метаболизирующие ферменты. Из плазмы, мочи и фекалий человека выделены шесть практически неактивных метаболитов топирамата. Неизмененный топирамат и его метаболиты, в основном, выводятся через почки. Плазменный клиренс составляет около 20-30 мл/мин. После однократного приема, фармакокинетика носит линейный характер, плазменный клиренс постоянен, а площадь под кривой «концентрация/время» в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. При нормальной функции почек, пациентам может потребоваться 4-8 дней для достижения равновесной плазменной концентрации. Среднее значение максимальной концентрации после многократного приема внутрь 100 мг топирамата дважды в день составляет 6,76 мкг/мл. Период полувыведения после многократного приема 50 и 100 мг дважды в день составляет 21 час.

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) снижается плазменный и почечный клиренс топирамата; у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности снижается плазменный клиренс топирамата. Плазменный клиренс топирамата не меняется у пациентов пожилого возраста при отсутствии нарушений фунции почек. Плазменный клиренс топирамата снижается у пациентов с умеренно и тяжелыми нарушениями функции печени.

Фармакокинетика топирамата у детей, также как у взрослых носит линейный характер. Клиренс препарата не зависит от дозы, равновесная концентрация в плазме крови возрастает пропорционально дозе. Однако, для детей характерны более высокие значения клиренса и более короткий период полувыведения. Следовательно, концентрация топирамата в плазме крови при приеме одинаковых доз в расчете на кг массы тела может быть ниже у детей по сравнению со взрослыми.

Топирамат эффективно выводится из плазмы крови при гемодиализе.

Предположительно проникает в грудное молоко.

Ященко И.С.
Специалист
по регистрации

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО КОМПАНИИ * РАЗРЕШЕНИЕ ГРП ... * "ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о." (Республика Хорватия) PLIVA HRVATSKA d.o.o. * МОСКВА *

Показания к применению

- монотерапия эпилепсии у детей с 7-ми лет и взрослых (в том числе у пациентов с впервые установленной эпилепсией);
- вспомогательная терапия у детей с 3-х лет и взрослых при недостаточной эффективности ПЭП первого выбора при парциальных или генерализованных тонико-клонических припадках, а также при припадках на фоне синдрома Леннокса-Гасто.

Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 3-х лет;
- беременность и период лактации.

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

Способ применения и дозы

Общие

Внутрь, проглатывая таблетку целиком не разжевывая, независимо от приема пищи. Для оптимального контроля припадков, рекомендуется начинать лечение с низких доз с последующим увеличением до эффективной дозы.

В составе комплексной терапии

Взрослые: минимальная эффективная доза 200 мг/сутки. Обычная суточная доза 200-400 мг (за 2 приема). Максимальная суточная доза 1600 мг. Лечение начинают с 25-50 мг ежедневно на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в день в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования, дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта.

Дети старше 3-х лет: рекомендуемая суточная доза составляет 5-9 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема. Лечение начинают с дозы 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 1 -3 мг/кг/день в течение 1 -2 недель, с кратностью приема 2 раза в день, до достижения оптимального клинического эффекта.

Монотерапия

Взрослые: лечение начинают с 25 мг на ночь в течение 1 недели. Затем дозу повышают на 25-50 мг в день в течение 1-2 недель, с кратностью приема 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования, дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемая начальная доза топирамата для монотерапии у взрослых с впервые установленной эпилепсией составляет 100 мг/день, максимальная рекомендуемая доза - 500 мг/день. Эти дозы рекомендованы для всех взрослых, включая пожилых с нормальной функцией почек.

Дети от 7-ми лет: лечение начинают с дозы 0,5-1 мг/кг массы тела на ночь на протяжении 1 недели. Затем дозу повышают на 0,5-1 мг/кг/день на протяжении 1-2 недель, кратность приема - 2 раза в день. При непереносимости такого режима дозирования, дозу повышают на меньшую величину или через большие интервалы. Дозу и кратность приема подбирают в зависимости от клинического эффекта. Рекомендуемый диапазон доз 3-6 мг/кг массы тела. Детям с недавно установленными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Ященко И.С.
Специалист
по регистрации

Побочное действие

Неврологические и психические расстройства: повышенная возбудимость, головокружение, головная боль, нарушения речи и зрения, психомоторная заторможенность, атаксия, утомляемость, затруднения концентрации внимания, спутанность сознания, парестезия, сонливость, нарушения мышления, диплопия, анорексия, нистагм, депрессия, извращение вкусовых ощущений, возбуждение, когнитивные расстройства, эмоциональная лабильность, апатия, психотические симптомы, агрессивное поведение, суицидальные идеи или попытки; дополнительно у детей - расстройства личности, усиленное слюноотделение, гиперкинезия, галлюцинации.

Желудочно-кишечные расстройства: диспепсические явления, тошнота, абдоминальные боли, диарея, сухость губ, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны глаз: возможно возникновение синдрома миопии на фоне повышения внутриглазного давления с острым снижением остроты зрения и болью в области глаза. Миопия, уменьшение глубины передней камеры глаза, гиперемия слизистой оболочки глаза и повышение внутриглазного давления, мидриаз. Возможным механизмом данных нарушений является увеличение супрацилиарного выпота, что приводит к смещению вперед хрусталика и радужной оболочки и как следствию - развитию вторичной закрытоугольной глаукомы.

Со стороны кожи и слизистых оболочек: многоформная эритема, пемфигус, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Прочие: снижение массы тела, лейкопения, нефролитиаз, олигогидроз (в основном у детей), метаболический ацидоз.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания вплоть до комы, снижение артериального давления, тяжелый метаболический ацидоз, усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние топирамата на другие ПЭП

Не влияет на концентрации карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, примидона. В отдельных случаях, при применении с фенитоином, возможно повышение концентрации фенитоина в плазме.

Влияние других ПЭП на топирамат

При совместном применении топирамата с фенитоином и карбамазепином возможно уменьшение концентрации топирамата в плазме, т.о. при добавлении или отмене фенитоина или карбамазепина рекомендуется коррекция дозы топирамата.

При приеме других ПЭП, индуцирующих ферменты печени, снижается максимальная концентрация топирамата в плазме крови.

Другие взаимодействия

Дигоксин: AUC (площадь под кривой «концентрация-время») дигоксина уменьшается на 12%.

Пероральные контрацептивы: топирамат в дозе 50-800 мг/день не оказывал существенного влияния на эффективность норэтиндрона и в дозе 50-200 мг/день – на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при приеме топирамата в дозе 200-800 мг/день. Пациенты,

Ященко И.С.
Специалист
по регистрации

принимающие пероральные контрацептивы должны сообщать врачу о любых изменениях характера кровотечения.

Метформин: При одновременном применении с топираматом средние значения максимальной концентрации и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») метформина повышаются на 18% и 25% соответственно, тогда как среднее значение общего клиренса уменьшается на 20%. Топирамат не оказывал воздействия на время достижения $ТС_{max}$ метформина. Плазменный клиренс топирамата под воздействием метформина уменьшается. Клиническое значение воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясно. При назначении или отмене топирамата на фоне терапии метформином необходимо контролировать состояние углеводного обмена.

Гидрохлоротиазид: при одновременном приеме происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27% и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») топирамата на 29%.

Средства, угнетающие центральную нервную систему (ЦНС): не рекомендуется одновременный прием с топираматом этанола и других средств, угнетающих ЦНС.

Пиоглитазон: выявлено уменьшение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») пиоглитазона на 15%, без изменения максимальной концентрации препарата. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой концентрации на 13% и на 16% соответственно, а для активного кетометаболита выявлено снижение и максимальной концентрации и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») на 60%. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Другие средства: топирамат, при совместном использовании с другими препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, в частности с ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид) может повышать риск нефролитиаза. Во время использования топирамата больные должны избегать приема таких препаратов, поскольку они могут создать физиологические условия, повышающих риск формирования почечных камней.

Особые указания

При приеме препарата женщинам рекомендуется использовать адекватную контрацепцию. Топирамат, как и другие ПЭП, рекомендуется отменять, постепенно снижая дозу, для уменьшения потенциального риска увеличения частоты припадков.

Почечная недостаточность: Пациентам с умеренно и сильно выраженными нарушениями функции почек может понадобиться 10-15 дней для достижения равновесной концентрации в плазме в отличие от 4-8 дней для пациентов с нормальной функцией почек. Как и у всех пациентов, постепенное увеличение дозы должно осуществляться в соответствии с клиническими результатами (такими как контроль припадков, частота побочных эффектов), учитывая, что пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться больше времени для достижения стабильного состояния после каждой дозы.

Нефролитиаз: у некоторых пациентов, особенно предрасположенных к нефролитиазу, может возрастать риск формирования почечных камней, сопровождающийся такими симптомами как почечная колика, боль в боку и в области почки. Рекомендуется проводить адекватную гидратацию для снижения риска образования почечных камней.

Печеночная недостаточность: у пациентов с нарушениями функции печени клиренс топирамата снижается.

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома: при развитии миопии, рекомендуется отменить топирамат так быстро, как клинически возможно и принять меры, направленные

Ященко И.С.
Специалист
по регистрации

ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о. (Республика Хорватия) PLIVA HRVATSKA d.o.o. МОСКВА

на снижение внутриглазного давления.

Метаболический ацидоз: при применении топирамата может возникнуть гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Данное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В связи с этим, при лечении топираматом рекомендуется периодически определять концентрацию гидрокарбонатов в сыворотке крови.

Диета: при снижении массы тела во время терапии топираматом целесообразно рассмотреть возможность назначения дополнительного питания.

Во время лечения рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и работ требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг:

По 14 таблеток блистер из ориентированный полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ/алюминиевая фольга. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки 200 мг:

По 7 таблеток блистер из ориентированный полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ/алюминиевая фольга. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Список Б. При температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Плива Хрватска д.о.о.

Прилаз баруна Филиповича 25, 10 000 Загреб, Республика Хорватия

Претензии потребителей направлять по адресу представительства в РФ:

117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61

тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21

И.О. Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы Н.А. Кузнецова

Яценко И.С.
Специалист
по регистрации