Инструкция по применению
Топамакс капсулы 25 мг 60 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Италия
Производитель: Johnson & Johnson
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Топирамат
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 25 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Топирамат

Состав

Действующее вещество: Топирамат Концентрация действующего вещества (мг): 25 мг

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Всасывание после приема препарата внутрь топирамат быстро и эффективно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а AUC в диапазоне доз от 100 мг до 400 мг возрастает пропорционально дозе. После многократного приема внутрь в дозе 100 мг 2 раза/сут Cmax в среднем составляет 6.76 мкг/мл. РаспределениеСвязывание с белками плазмы составляет 13-17%. После однократного приема внутрь в дозе до 1200 мг средний Vd составляет 0.55-0.8 л/кг. Величина Vd 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. У пациентов с нормальной функцией почек для достижения равновесного состояния может понадобиться от 4 до 8 дней. Метаболизм

после приема внутрь метаболизируется около 20% дозы. Из плазмы, мочи и кала человека были выделены и идентифицированы 6 практически неактивных метаболитов. Выведение: топирамат (70%) и его метаболиты выводятся преимущественно почками. После приема внутрь плазменный клиренс препарата составляет 20-30 мл/мин. После многократного приема препарата по 50 мг и 100 мг 2 раза/сут средний T1/2 в среднем составил 21 ч. Фармакокинетика в особых клинических случаях скорость выведения топирамата почками зависит от функции почек и не зависит от возраста. У пациентов с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени (КК ≤ 70 мл/мин) почечный и плазменный клиренс топирамата снижается, как следствие возможно повышение Css топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Время достижения Css топирамата в плазме крови у пациентов с умеренными или выраженными нарушениями функции почек составляет от 10 до 15 дней. Пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени рекомендуется применение половины рекомендованной начальной и поддерживающей дозы. У лиц пожилого возраста, не страдающих заболеваниями почек, плазменный клиренс топирамата не изменяется. У пациентов, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, метаболизм топирамата повышался на 50%. Топирамат эффективно выводится путем гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже количества, требующегося для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы препарата Топамакс. При коррекции дозы следует принимать во внимание: 1) продолжительность гемодиализа; 2) величина клиренса используемой системы гемодиализа; 3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе. Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26% у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. Поэтому пациентам с печеночной недостаточностью следует применять топирамат с осторожностью. У детей в возрасте до 12 лет фармакокинетические параметры топирамата так же как и у взрослых, получающих препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а Css в плазме возрастает пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, что у детей клиренс топирамата повышен, а его T1/2 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. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие печеночные ферменты, вызывают снижение концентрации топирамата в плазме крови.

Показания

Эпилепсия. В качестве средства монотерапии: у взрослых и детей старше 2-х лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагности-рованной эпилепсией). В составе комплексной терапии: у взрослых и детей старше 2-х лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто. Мигрень. Профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение препарата Топамакс для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение с приема низких доз препарата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы. Капсулы предназначены для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток (например, дети и пожилые пациенты). Капсулы Топамакс следует осторожно открыть, смешать содержимое капсул с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эту смесь следует немедленно проглотить, не разжевывая. Не следует хранить лекарственный препарат, смешанный с пищей, до следующего приема. Капсулы Топамакс можно проглатывать целиком. Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки, а также припадки на фоне синдрома Леннокса-ГастоПрименение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов. Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы начинают с 25–50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом Топамакс не обязательно контролировать его концентрацию в плазме. Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел “Особые указания”). Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2 лет: Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топамакс в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо

начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1 – 3 мг/кг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится. Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная) Монотерапия: общие положения: При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противосудорожные препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели. При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких ситуациях, при наличии клинических показаний дозу препарата Топамакс можно снизить. Монотерапия: взрослые: В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1 – 2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов без заболеваний почек. Монотерапия: дети: Детям в возрасте старше 2 лет в первую неделю лечения следует давать топирамат в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1–2 недели на 0,5–1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом. Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 2 лет составляет 100–400 мг/сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки. Мигрень: Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг, принимаемая в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топамакс перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такого режима повышения дозы, то можно

увеличить интервалы между увеличениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. В клинических исследованиях пациенты получали различные суточные дозы топирамата, но не более 200 мг в сутки. Особые группы пациентов: Почечная недостаточность: Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может понадобиться снижение дозы. Рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы. Гемодиализ: Поскольку топирамат удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата Топамакс, равную примерно половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на две дозы, принимаемые в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа. Печеночная недостаточность Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата, детский возраст до 2-х лет. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

Применение при беременности и кормлении грудью

Специальных контролируемых исследований, в которых Топамакс применялся для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может оказывать повреждающее действие на плод при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют о том, что у младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии препаратом Топамакс свидетельствуют о повышении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Связь наблюдаемых явлений с приемом препарата не установлена. Кроме того, данные учета беременностей и результаты других исследований свидетельствуют о том, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами выше, чем при монотерапии. Применение препарата Топамакс при беременности оправдано лишь в том случае, когда потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода. При лечении и консультации женщин детородного возраста лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения.Если Топамакс применяется при беременности, или если пациентка забеременела в период приема препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода. Ограниченное число наблюдений позволяет предположить, что топирамат выделяется с грудным молоком у женщин. При необходимости применения препарата Топамакс в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Побочные действия

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота которых была более 5 % и превышала таковую в группе плацебо по крайней мере для одного из показаний в ходе контролируемых клинических исследований топирамата) являются: анорексия, понижение аппетита, замедленное мышление, депрессия,

нарушения свободной речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и понижение массы тела. Инфекции и инвазии: очень часто: назофарингит*. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто: анемия; нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия; редко: нейтропения*. Нарушения со стороны иммунной системы: часто: гиперчувствительность; частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*. Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто: анорексия, понижение аппетита; нечасто: метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко: гиперхлоремический ацидоз. Психические нарушения: очень часто: депрессия; часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения свободной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций, патологическое мышление, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение; редко: мания, паническое расстройство, чувство безысходности*, гипомания. Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто: парестезии, сонливость, головокружение; часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение “мурашек” по телу; редко: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие

реакций на раздражители. Нарушения со стороны органа зрения: часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто: уменьшение остроты зрения, скотома, миопия*, странные ощущения в глазах*, сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко: односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушения подвижности глаза*. Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: часто: вертиго, звон в ушах, боль в ухе; нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ухе, нарушение слуха. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы; редко: феномен Рейно. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*; нечасто: одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа, дисфония. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, диарея; часто: рвота, запор, боль в эпигастральной области, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, дискомфорт в животе; нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния. Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: редко: гепатит, печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: алопеция, сыпь, зуд; нечасто: ангидроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица; нечасто: синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, параорбитальный отек*, локализованная крапивница; частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*. Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке; нечасто: припухлость суставов*, скованность мышц, боли в боку, усталость в мышцах; редко: дискомфорт в конечностях*. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия; нечасто: обострение мочекаменной болезни (камни в почках), недержание мочи при напряжении, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек;

редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре) почечноканальцевый ацидоз*. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция. Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения: очень часто: усталость; часто: повышенная температура тела, астения, раздражитель-ность, нарушения походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто: гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства; редко: отек лица, кальциноз. Изменение лабораторных показателей: очень часто: снижение массы тела; часто: увеличение массы тела*; нечасто: кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови, редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови. Нарушения социального функционирования: нечасто: нарушение способности к обучению. * – нежелательная реакция зарегистрирована в пострегистрационном периоде из спонтанных сообщений. Частота рассчитана на основании данных клинических исследований. Особые группы: Дети: Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, чем у взрослых: понижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушения поведения, агрессивные реакции, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусная брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки. Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Симптомы: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Возможно развитие тяжелого метаболического ацидоза. Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 ч. Спустя 3-4 дня симптомы передозировки разрешились.Лечение: если незадолго до приема чрезмерной дозы препарата пациент принимал пищу, необходимо сразу же промыть желудок или вызвать рвоту. В исследованиях in vitro было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости следует провести симптоматическую терапию. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние препарата Топамакс на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП): Одновременный прием препарата Топамакс с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их Css в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Топамакс к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (CYP2Cmeph). Поэтому при развитии симптомов токсичности у пациентов, получающих фенитоин, необходимо контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови.В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на Css последнего в плазме крови при дозах топирамата 100-400 мг/сут. В процессе и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг/сут) Css топирамата не изменялась.Влияние других ПЭП на концентрацию топирамата в плазме кровиФенитоин и карбамазепин при одновременном применении с препаратом Топамакс снижают концентрацию топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топамакс может потребовать изменения дозы последнего. Дозу подбирают в зависимости от развития необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает клинически значимых изменений концентрации топирамата в плазме крови и, следовательно, не требует изменения

дозы препарата Топамакс. Добавляемый ПЭП Концентрация ПЭП Концентрация топираматаФенитоин 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 эффектаФенобарбитал отсутствие эффекта не исследованоПримидон отсутствие эффекта не исследованоВзаимодействие с другими лекарственными препаратамиВ проведенных исследованиях при одновременном применении препарата Топамакс в однократной дозе AUC дигоксина уменьшалась на 12%. Клиническая значимость этого эффекта не установлена. При назначении или отмене препарата Топамакс у пациентов, получающих дигоксин, необходимо мониторирование концентрации дигоксина в сыворотке.В рамках клинических исследований последствия совместного применения препарата Топамакс с препаратами, угнетающими функции ЦНС, а также с этанолом, не изучались. Совместное применение препарата Топамакс с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, и с этанолом не рекомендуется.При совместном приеме Топамакса и препаратов на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) концентрация топирамата в плазме может снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинических исследований взаимодействия препарата Топамакс и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.При одновременном применении перорального контрацептива, содержащего норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), Топамакс в дозах 50-800 мг/сут не оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и в дозах 50-200 мг/сут - на эффективность этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах препарата Топамакс 200-800 мг/сут. Клиническая значимость описанных изменений не ясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений следует учитывать у пациентов, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с препаратом Топамакс. Больные, принимающие эстрогенсодержащие контрацептивы, должны сообщать врачу о любых изменениях сроков и характера менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии прорывных кровотечений.У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг/сут. У пациентов с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг/сут не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг/сут) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови. Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с

биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топиратама в суточных дозах 250 мг или 400 мг AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг/сут, 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 уровня системного воздействия рисперидона /9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимым, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.Лекарственное взаимодействие было изучено у здоровых добровольцев при раздельном и совместном назначении гидрохлоротиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение Cmax топирамата на 27% и его AUC на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. При назначении гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребоваться коррекция дозы топирамата. Не наблюдалось существенных изменений фармакокинетических параметров гидрохлоротиазида при сопутствующей терапии топираматом.Лекарственное взаимодействие было изучено у здоровых добровольцев, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение Cmax и AUC метформина на 18% и на 25% соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на Tmax метформина в плазме крови. 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 препарата Топамакс у пациентов, получающих метформин, следует контролировать состояние больных сахарным диабетом.Лекарственное взаимодействие было изучено у здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15%, без изменения Cmax препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Также для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено уменьшение Cmax и AUC на 13% и на 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и Cmax и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном назначении пациентам препарата Топамакс и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние пациента для оценки течения сахарного диабета.Было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг/сут) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг/сут) у больных сахарным диабетом 2 типа. При

применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также был снижен уровень системного воздействия активных метаболитов - 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно на 13% и 15%). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. Обнаружено статистически недостоверное уменьшение AUC пиоглитазона на 15% при отсутствии изменения его Cmax. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.При одновременном применении препарата Топамакс с другими препаратами, предрасполагающими к развитию нефролитиаза, возможно повышение риска образования камней в почках. В период лечения препаратом Топамакс следует избегать применения таких препаратов, поскольку они могут вызывать физиологические изменения, способствующие развитию нефролитиаза. 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 установлена.При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35°C) в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата. Для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами были проведены клинические исследования. Результаты данного взаимодействия суммированы в таблице.Добавляемое лекарственное средство Концентрация добавляемого лекарственного средства* Концентрация топирамата*Амитриптилин увеличение Cmax и AUC нортриптилина (метаболита амитриптилина) на 20% не исследовалосьДигидроэрготамин (внутрь и п/к) ** **Галоперидол увеличение AUC метаболита на 31% не исследовалосьПропранолол увеличение Cmax 4-OH пропранолола на 17% (топирамат 50 мг) увеличение Cmax на 9% и 16%, увеличение AUC на 9% и 17% (пропранолол 40 мг и 80 мг каждые 12 ч соответственно) Суматриптан (внутрь и п/к) ** не исследовалосьПизотифен ** **Дилтиазем уменьшение AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18% и ** для N-деметилдилтиазема увеличение AUC на 20%Венлафаксин ** **Флунаризин увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12 ч)1 ***выражена в % от значений Cmax и AUC при монотерапии**отсутствие изменений Cmax и AUC (≤ 15% от исходных данных)1

при многократном приеме флунаризина (монотерапия) наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния

Особые указания

Отменять Топамакс (как и другие противоэпилептические препараты) следует постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических исследованиях дозу препарата уменьшали на 50-100 мг 1 раз в неделю - для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг - у взрослых, получающих Топамакс в дозе 100 мг/сут для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топамакс постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента. Как и при любом заболевании, схему подбора дозы следует устанавливать в соответствии с клиническим эффектом (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время. 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. При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, что способствует снижению риска развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур. При лечении топираматом наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии. При применении противоэпилептических препаратов, включая Топамакс, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. В двойных слепых клинических исследованиях, частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальные мысли, попытки суицида, суицид), составляла 0.5% у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652), что примерно в 3 раза выше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (0.2%; 8 человек из 4045). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат. Таким образом, необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за

медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения. У некоторых пациентов, особенно с предрасположенностью к нефролитиазу, возможно повышение риска образования камней в почках и появления связанных с этим симптомов, таких как почечная колика. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия другими препаратами, способствующими развитию нефролитиаза. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топамакс пациентам с почечной недостаточностью (КК <70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен. У пациентов с нарушениями функции печени Топамакс следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса топирамата. При применении препарата Топамакс описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое снижение остроты зрения и/или боль в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления. Может наблюдаться мидриаз. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения препарата Топамакс. 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 препарата Топамакс, как только лечащий врач сочтет это возможным, и соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного давления.Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации бикарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации бикарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации бикарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Уровень снижения концентрации обычно слабый или умеренный (среднее значение составляет 4 ммоль/л при

применении у взрослых пациентов в дозе более 100 мг/сут и около 6 мг/кг/сут при применении в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации ниже 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 бикарбонат-снижающий эффект топирамата. У детей хронический метаболический ацидоз может приводить к замедлению роста. Влияние 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 бикарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием препарата Топамакс. Если на фоне приема препарата Топамакс у пациента уменьшается масса тела, то следует рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиТопамакс действует на ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение, нарушение зрения и другие симптомы. Эти неблагоприятные эффекты могут представлять опасность для больных, управляющих автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция больного на препарат.

Условия хранения

В сухом месте