Инструкция
по медицинскому применению препарата
ЭПИМАКС

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Эпимакс
Международное непатентованное название: топирамат
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав на одну таблетку:
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:
активное вещество: топирамат 25 мг или 100 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, сорбитол, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат;
состав оболочки: Опадрай II (серия 85): поливиниловый спирт частично гидролизованный, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк, краситель железа оксид желтый Е 172.
Описание:
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-бежевого цвета (для дозировки 25 мг) или светло-коричневого цвета (для дозировки 100 мг), круглые, двояковыпуклые. На изломе белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.
Код АТХ: [N03AX11].

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Противоэпилептическая активность препарата обусловлена рядом его свойств. Топирамат уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия топирамата на натриевые каналы от состояния нейрона. Повышает активность ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе $ГАМК_А$-рецепторов), а также модулирует активность самих $ГАМК_А$-рецепторов; снижает активность каинат/АМПК-рецепторов (альфа-амино-3-гидрокси-5 метилизоксазол-4-пропионовая кислота) (подтип глутаматных рецепторов), не влияет на активность NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартата). Эти эффекты дозозависимы при концентрации топирамата в плазме 1-200 мкмоль/л, с минимальной активностью в пределах 1-10 мкмоль/л.
Угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы (II-IV), однако этот эффект более слабый, чем у ацетазоламида, и вероятно, не является основным в противосудорожной активности топирамата.

Фармакокинетика
Топирамат быстро и полно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность препарата.
Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TCmax) – 2 ч после однократного приема внутрь в дозе 400 мг. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) после многократного приема внутрь 100 мг 2 раза в сутки – 6,76 мкг/мл.
Связывание с белками плазмы составляет 15-41%. Объем распределения (после однократного приема 1,2 г) составляет 0,55-0,8 л/кг и зависит от пола (у женщин значения составляют примерно 50% от величин, наблюдаемых у мужчин). Равновесная концентрация

55026

в плазме крови (Css) у пациентов с нормальной функцией почек достигается через 4-8 дней, при почечной недостаточности – через 10-15 дней. Проникает в грудное молоко.
Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронирования с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов. Фармакокинетика после однократного приема внутрь носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным – 20-30 мл/мин; площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в диапазоне доз 100-400 мг возрастает пропорционально дозе. Период полувыведения (T1/2) после многократного приема 50 и 100 мг 2 раза в сутки – 21 ч.
Топирамат (70%) и его метаболиты выводятся преимущественно почками в неизмененном виде. При тяжелой печеночной и почечной (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) недостаточности плазменный и почечный клиренс топирамата снижаются. У лиц пожилого возраста без заболевания почек плазменный клиренс топирамата не изменяется. Топирамат эффективно удаляется из плазмы с помощью гемодиализа.
Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет
Фармакокинетические параметры топирамата у детей, так же как и у взрослых, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а период полувыведения – более короткий. Таким образом, при одной и той же дозе в расчете на 1 кг массы тела концентрации топирамата в плазме у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие печеночные ферменты, вызывают снижение равновесной концентрации топирамата в плазме.

Показания к применению
В качестве монотерапии при эпилепсии у взрослых и детей старше 10 лет с массой тела не менее 25 кг (включая пациентов с впервые выявленной эпилепсией).
В составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 10 лет с массой тела не менее 25 кг при парциальных или генерализованных тонико-клонических припадках, а также припадках, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.
Профилактика приступов мигрени у взрослых (применение топирамата для лечения острых приступов мигрени не изучено).

Противопоказания
-гиперчувствительность к компонентам препарата;
-детский возраст.

С осторожностью
-почечная или печеночная недостаточность;
-нефроуролитиаз в анамнезе (в том числе в семейном);
-гиперкальциурия.

Применение при беременности и в период лактации
Специальных контролируемых исследований, в которых топирамат применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Тем не менее, нельзя исключить возможную связь между применением топирамата во время беременности и врожденными пороками развития (например, черепно-лицевыми дефектами, такими, как «заячья губа»/ «волчья пасть», гипоспадией и аномалиями развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии. Кроме того, результаты исследований с данными учета беременностей свидетельствуют, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем

при монотерапии. Применение топирамата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
Ограниченное число наблюдений позволяет предположить, что топирамат выделяется с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или же прекращении приема препарата, учитывая степень его важности для матери.

Способ применения и дозы
Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки не рекомендуется делить на части.
Для достижения оптимального контроля за эффективностью и переносимостью терапии рекомендуется начинать лечение с приема препарата в низких дозах с последующим титрованием до эффективной дозы.
Монотерапия
При проведении монотерапии у взрослых начальная доза препарата в течение первой недели - 25 мг 1 раз/сут перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 25-50 мг/сут (суточную дозу делят на 2 приема). При непереносимости такого режима терапии дозу повышают на меньшую величину или через бо́льшие интервалы. При подборе дозы следует руководствоваться клиническим эффектом. Рекомендуемая доза составляет 100 мг/сут, максимальная суточная доза – 500 мг. В некоторых случаях при монотерапии рефрактерной к лечению эпилепсии доза топирамата может составлять 1000 мг/сут. Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов без заболевания почек.
При монотерапии у детей старше 10 лет с массой тела не менее 25 кг в первую неделю лечения начальная доза составляет 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 0,5-1 мг/кг/сут., суточную дозу делят на 2 приема. При непереносимости такого режима терапии дозу повышают на меньшую величину или через бо́льшие интервалы. Величина дозы и скорость ее повышения, также как и у взрослых, определяется клинической эффективностью и переносимостью терапии. Рекомендуемый диапазон доз составляет 100-400 мг/сут. При недавно диагностированных парциальных припадках доза может составлять до 500 мг/сут.
Следует учитывать, что у лиц, принимающих противосудорожные препараты, их отмена при переходе на монотерапию топираматом может оказывать влияние на частоту припадков. В тех случаях, когда нежелательно резко отменять сопутствующую противосудорожную терапию, дозы препаратов уменьшают постепенно, снижая дозу на 1/3 каждые 2 недели.
Отмена препаратов, являющихся индукторами микросомальных «печеночных» ферментов, вызывает повышение в плазме крови концентрации топирамата. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу препарата можно уменьшить.
Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами
При применении топирамата в составе комбинированной терапии с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов подбор дозы начинают с 25-50 мг 1 раз/сут, препарат принимают в течение 1 недели на ночь. Далее дозу можно увеличивать с интервалами в 1-2 недели на 25-50 мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Для достижения оптимального эффекта лечения не обязательно контролировать концентрацию топирамата в плазме. Минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сут. Обычно необходимая суммарная суточная доза составляет 200-400 мг, кратность приема – 2 раза/сут. При необходимости возможно увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. У некоторых пациентов эффект достигается при приеме топирамата 1 раз/сут. Данные рекомендации по дозировке применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел «Особые указания»).
При комбинированной противосудорожной терапии у детей старше 10 лет с массой тела не менее 25 кг подбор дозы необходимо начинать с 25 мг (основываясь на начальной дозе от 1

55026

до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем дозу повышают с интервалом в 1-2 недели на 1-3 мг/кг (суточную дозу делят на 2 приема). При подборе дозы следует руководствоваться клиническим эффектом. Рекомендуемая суммарная суточная доза составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в 2 приема. Суточная доза до 30 мг/кг массы тела, как правило, хорошо переносится.

Профилактика приступов мигрени

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг и принимается в 2 приема. В начале лечения назначают по 25 мг перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают на 25 мг/сут с интервалом в 1 неделю. При непереносимости такого режима терапии дозу повышают на меньшую величину или с большими интервалами. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. В некоторых случаях положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. В клинических исследованиях пациенты получали различные дозы топирамата, но не более 200 мг/сут.

Побочное действие

Инфекции: очень редко - назофарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто - лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, у детей - эозинофилия; очень редко - нейтропения.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): очень часто - сонливость, головокружение, парестезии, у детей - апатия, нарушение внимания; часто - нарушение координации движений, нистагм, вялость, нарушение памяти (в том числе амнезия), нарушение концентрации внимания, тремор, нарушение походки, гипестезия, извращение вкусовых ощущений, нарушение мышления, снижение умственной деятельности, психомоторные нарушения, седативное действие; нечасто - утрата вкусовой чувствительности, гипокинезия, акинезия, снижение обоняния, афазия, апраксия, появление эпилептической ауры, ощущение жжения в конечностях или на лице, мозжечковый синдром, нарушение циркадного ритма сна, сложные парциальные припадки, судороги, постуральное головокружение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», гиперестезия, периферическая нейропатия, нарушение осязания, ступор, обмороки, у детей - психомоторная гиперактивность.

Психические нарушения: часто - замедленное мышление, выраженные нарушения речи, спутанность сознания, депрессия, бессонница, агрессивные реакции, возбуждение, дезориентация, эмоциональная лабильность, эректильная дисфункция, у детей - изменение поведения, необучаемость (трудности с чтением, письмом, счетом); нечасто - аноргазмия, сексуальная дисфункция, плаксивость, ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые и зрительные галлюцинации, гипоманиакальные состояния, уменьшение либидо, мании, состояние паники, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, нарушения сна, суицидальные идеи или попытки, слезливость; очень редко - чувство отчаяния.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы: очень часто - уменьшение аппетита, анорексия; часто - тошнота, диарея; нечасто - боль в животе, запоры, дискомфорт в желудке, диспепсические явления, сухость во рту, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, кровоточивость десен, тяжесть в желудке, у детей – рвота, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боль во рту, панкреатит, гиперсекреция слюнных желез, жажда.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия, в т.ч. в грудной клетке, мышечные спазмы, мышечные судороги, артралгия; нечасто - боли в боку, мышечное утомление, мышечная слабость, скованность мышц; очень редко: припухлость суставов, дискомфорт в конечностях.

55026

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - брадикардия, учащенное сердцебиение, приливы крови, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно.
Общие нарушения: очень часто - усталость, раздражительность, снижение массы тела; часто - астения, беспокойство, у детей - повышенная температура; нечасто - отек лица, аллергические реакции, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, метаболический ацидоз, полидипсия, похолодание конечностей, кальциноз, утомляемость, слабость; очень редко - генерализованный отек, гриппоподобный синдром, ангионевротический отек, увеличение массы тела.
Офтальмологические нарушения: часто - диплопия, нарушение зрения, сухость глаз; нечасто - нарушение аккомодации, амблиопия, блефароспазм, преходящая слепота, односторонняя слепота, повышенное слезотечение, мидриаз, ночная слепота, фотопсия, пресбиопия, скотома, в т.ч. мерцательная, уменьшение остроты зрения; очень редко – неприятные ощущения в глазах, закрытоугольная глаукома, непроизвольные движения глазных яблок, отек век, миопия, макулопатия, конъюнктивальный отек.
Нарушения со стороны органа слуха: часто - боли в ушах, звон в ушах, у детей - вертиго; нечасто - глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха.
Нарушения со стороны дыхательной системы: часто - затрудненное дыхание, носовое кровотечение; нечасто - хрипота, одышка при физической нагрузке, заложенность носа, гиперсекреция в околоносовых пазухах, у детей - ринорея.
Нарушения со стороны кожи: часто - сыпь, алопеция, зуд, уменьшение чувствительности лица; нечасто - отсутствие потоотделения, аллергический дерматит, покраснение кожи, нарушение пигментации кожи, неприятный запах кожи, крапивница; очень редко - многоформная эритема, параорбитальный отек, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - нефроуролитиаз, дизурия, поллакиурия; нечасто – обострение мочекаменной болезни, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в почечной области; очень редко - почечно-канальцевый ацидоз.
Изменение лабораторных показателей: нечасто - уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови (в среднем на 4 ммоль/л), кристаллурия, лейкопения, гипокалиемия (снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л).

Передозировка

Симптомы: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор, снижение артериального давления, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев известные клинические последствия не являлись тяжелыми, однако известны смертельные случаи после передозировки с использованием комбинации нескольких лекарственных средств (ЛС), включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»). Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня состояние пациента вернулось в норму.
Лечение:
При острой передозировке 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 лекарственными средствами

Влияние топирамата на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

55026

Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их равновесных концентраций в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома Р450 (изофермента $CYP2C_{meph}$). Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией 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.

Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

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

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин:

В исследовании с применением однократной дозы дигоксина площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) последнего при одновременном приеме топирамата уменьшается на 12%. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене топирамата больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке.

Средства, угнетающие ЦНС:

В рамках клинических исследований последствия совместного применения топирамата с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать топирамат вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Пероральные контрацептивы:

В исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором применялся 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 больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с топираматом. Больным, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии «прорывных» кровотечений.

Литий:

У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У больных биполярным расстройством 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 больным биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1–6 мг в сутки, снижается, соответственно, на 16 и 33%. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение степени системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлортиазид:

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлортиазида (25 мг) и топирамата (96 мг). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлортиазида происходит увеличение максимальной концентрации (C_{max}) топирамата на 27% и AUC топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлортиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлортиазида 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 C_{max} и AUC метформина на 18 и 25%, соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном применении с топираматом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения C_{max} метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при совместном применении 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 состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон:

Лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении 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 и C_{max}, и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном применении пациентам топирамата и пиоглитазона следует тщательно контролировать состояние больного 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 больных 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. Обнаружено статистически недостоверное снижение AUC пиоглитазона на 15% при отсутствии изменения C_{max}. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным, получающим топирамат), следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Взаимодействие с препаратами, предрасполагающими к нефроуролитиазу:

55026

Одновременное применение топирамата с другими препаратами, предрасполагающими к нефроуролитиазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения топираматом следует избегать использования препаратов, предрасполагающих к нефроуролитиазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефроуролитиазу.

Вальпроевая кислота:

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

Амитриптилин:

Совместное применение с топираматом сопровождается увеличением C_{max} и AUC метаболита амитриптилина - нортриптилина - на 20%; фармакокинетика топирамата не исследовалась.

Дигидроэрготамин:

Совместное применение с топираматом дигидроэрготамина (перорально и п/к) не сопровождается изменениями C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) обоих препаратов.

Галоперидол:

Совместное применение с топираматом сопровождается увеличением AUC метаболита галоперидола на 31%; фармакокинетика топирамата не исследовалась.

Пропранолол:

Совместное применение с топираматом сопровождается увеличением C_{max} для 4-гидроксипропранолола на 17% (топирамат 50 мг), увеличением C_{max} топирамата на 9% и 16% и увеличением AUC топирамата на 9% и 17%, соответственно, для пропранолола в дозах 40 мг и 80 мг каждые 12 часов.

Суматриптан:

Совместное применение с топираматом суматриптана (перорально) не сопровождается изменениями C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) суматриптана (фармакокинетика топирамата не исследовалась).

Пизотифен:

Совместное применение с топираматом пизотифена не сопровождается изменениями C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) обоих препаратов.

Дилтиазем:

Совместное применение с топираматом дилтиазема сопровождается уменьшением AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18%, увеличением AUC топирамата на 20%, отсутствием изменений C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) для N-деметилдилтиазема.

Венлафаксин:

Совместное применение с топираматом венлафаксина не сопровождается изменениями C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) обоих препаратов.

Флунаризин:

Совместное применение с топираматом сопровождается увеличением AUC на 16% (50 мг каждые 12ч); изменения C_{max} и AUC (до 15% от исходных данных) для топирамата отсутствуют. При многократном приеме одного флунаризина наблюдается увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

Особые указания

Противоэпилептические препараты, в том числе содержащие топирамат, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических испытаниях дозы уменьшали на 50 - 100 мг с недельными интервалами для

взрослых при терапии эпилепсии и на 25 – 50 мг у взрослых, получающих 100 мг топирамата в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях топирамат постепенно отменяли в течение 2 – 8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена топирамата, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

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

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е. степень контролирования припадков, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления равновесной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефроуролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

Расстройства настроения/депрессия

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

Суицидальные попытки

При применении противоэпилептических препаратов, в том числе содержащих топирамат, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов показал увеличение риска появления суицидальных мыслей и суицидального поведения (0,43% при применении противоэпилептических препаратов в сравнении с 0,24% при применении плацебо). Механизм этого риска неизвестен. В связи с этим 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.

Нефроуролитиаз

У некоторых больных, в особенности с предрасположенностью к нефроуролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Факторами риска развития нефроуролитиаза являются нефроуролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефроуролитиаза.

Нарушение функции печени

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

Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

При применении топирамата 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 топирамата. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у больных до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечение включает прекращение приема топирамата, как только лечащий врач сочтет это возможным, 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.

Метаболический ацидоз

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального значения при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Снижение концентрации обычно слабое или умеренное (среднее значение составляет 4 ммоль/л при использовании у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и около 6 мг в день на кг массы тела при использовании в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечается снижение концентрации гидрокарбонатов 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 гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата.

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

В связи с вышеизложенным при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата.

Лабораторные показатели:

Гипокалиемия, определяемая как снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л, наблюдалась у 0,4% больных, получавших топирамат.

Усиленное питание

Если пациент теряет вес при лечении топираматом, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:

Топирамат может вызвать сонливость, головокружение. Препарат не следует применять во время работы людям, профессия которых связана с выполнением потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг и 100 мг.

По 28 таблеток в банки полимерные в комплекте с крышками.

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

55026

Условия хранения
В защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:
2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Претензии от покупателей принимает предприятие-производитель
ОАО «Валента Фармацевтика»
141101 Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2,
тел: (495) 933 48 62, факс: (495) 933 48 63

Генеральный директор
ОАО «Валента Фармацевтика» С.А. Окуньков

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

55026