МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001352/08-050213
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Топсавер

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг

Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 050213 20___

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Побочные действия распределялись по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая единичные случаи. *Инфекции:* очень редко - назофарингит. *Со стороны крови и лимфатической системы:* часто - анемия, нечасто - лейкопения, тромбоцитопения, лимфоаденопатия, тромбоцитопения, у детей - эозинофилия; очень редко - нейтропения. *Со стороны нервной системы:* очень часто - сонливость, головокружение, парестезии, у детей - апатия, нарушение внимания; часто - нарушение координации, нистагм, вялость, нарушение памяти, нарушение	**Побочное действие** Побочные действия распределялись по частоте следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая единичные случаи. *Инфекции:* очень редко - назофарингит. *Со стороны крови и лимфатической системы:* часто - анемия, нечасто - лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, у детей - эозинофилия; очень редко - нейтропения. *Со стороны нервной системы:* очень часто - сонливость, головокружение, парестезии, у детей - апатия, нарушение внимания; часто - нарушение координации, нистагм, вялость, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, тремор, амнезия,

Старая редакция	Новая редакция
концентрации внимания, тремор, амнезия, гипестезия, извращение вкусовых ощущений, нарушение мышления, нарушение речи, когнитивные расстройства, апатия, психические нарушения, психомоторные нарушения, судороги, интенционный тремор, седативное действие; нечасто - утрата вкусовой чувствительности, потеря обоняния, афазия, ощущение жжения (преимущественно на лице и в конечностях), мозжечковый синдром, неловкость движений, постуральное головокружение, усиленное слюноотделение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, мурашки по телу, гипогевзия, гипокинезия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочные состояния, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, обмороки, у детей - психомоторная гиперактивность; редко - апраксия, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители, у детей - нарушение циркадного ритма сна. *Психические нарушения:* очень часто - депрессия, часто - замедленное мышление, спутанность сознания, бессонница, возбуждение, раздражительность, дезориентация, эмоциональная лабильность, гневливость, эректильная дисфункция, у детей - аномальное поведение, агрессивные реакции; нечасто -	гипестезия, извращение вкусовых ощущений, нарушение мышления, нарушение речи, когнитивные расстройства, апатия, психические нарушения, психомоторные нарушения, судороги, интенционный тремор, седативное действие; нечасто - утрата вкусовой чувствительности, потеря обоняния, афазия, ощущение жжения (преимущественно на лице и в конечностях), мозжечковый синдром, неловкость движений, постуральное головокружение, усиленное слюноотделение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, «мурашки» по телу, гипогевзия, гипокинезия, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочное состояние, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, обморок, у детей - психомоторная гиперактивность; редко - апраксия, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители, у детей - нарушение циркадного ритма сна. *Психические нарушения:* очень часто - депрессия, часто - замедленное мышление, спутанность сознания, бессонница, ажитация, раздражительность, дезориентация, эмоциональная лабильность, гневливость, эректильная дисфункция, у детей - аномальное поведение, агрессивные реакции; нечасто - сексуальная дисфункция, нарушение

Старая редакция	Новая редакция
сексуальная дисфункция, нарушение полового возбуждения, дисфемия, ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые и зрительные галлюцинации, гипоманиакальные состояния, снижение либидо, панические атаки, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, беспокойство, нарушения сна, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость; редко - мании, аноргазмия, чувство безысходности, снижение ощущений при оргазме, у детей - апатия, плач. *Со стороны органа зрения:* часто - размытость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто - нарушение аккомодации, амблиопия, блефароспазм, миопия, фотопсия, пресбиопия, скотома, в т.ч. мерцательная, уменьшение остроты зрения; редко - односторонняя слепота, преходящая слепота, сухость слизистой оболочки глаз, повышенное слезотечение, мидриаз, ночная слепота; очень редко - закрытоугольная глаукома, нарушение движения глазных яблок, макулопатия, отек век, конъюнктивальный отек. *Со стороны органа слуха:* часто - боль в ушах, звон в ушах, у детей - вертиго; нечасто - глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха. *Со стороны сердечно-сосудистой*	полового возбуждения, дисфемия, ранние пробуждения по утрам, эйфория, слуховые и зрительные галлюцинации, гипоманиакальные состояния, снижение либидо, панические атаки, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, беспокойство, нарушения сна, суицидальные мысли, суицидальные попытки, плаксивость; редко - мании, аноргазмия, чувство безысходности, снижение ощущений при оргазме, у детей - апатия, плач. *Со стороны органа зрения:* часто - размытость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто - нарушение аккомодации, амблиопия, блефароспазм, миопия, фотопсия, пресбиопия, скотома, в т.ч. мерцательная, уменьшение остроты зрения; редко - односторонняя слепота, преходящая слепота, сухость слизистой оболочки глаз, повышенное слезотечение, мидриаз, ночная слепота; очень редко - закрытоугольная глаукома, нарушение движения глазных яблок, макулопатия, отек век, конъюнктивальный отек. *Со стороны органа слуха:* часто - боль в ушах, звон в ушах, у детей - вертиго; нечасто - глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах, нарушение слуха. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - брадикардия, ощущение сердцебиения, «приливы» крови,

Старая редакция	Новая редакция
системы: нечасто - брадикардия, ощущение сердцебиения, приливы крови, ортостатическая гипотензия; редко - феномен Рейно. *Со стороны дыхательной системы:* часто - одышка, заложенность носа, носовое кровотечение; у детей - ринорея; нечасто - хрипота, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в околоносовых пазухах. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тошнота, диарея; часто - снижение аппетита, анорексия, запор, боль в верхней части живота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, дискомфорт в животе, парастезии в ротовой полости, гастрит, у детей - рвота,; нечасто - панреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, гипостезии в ротовой полости, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боль в ротовой полости, полидипсия, повышение аппетита, гиперсекреция слюнных желез, дискомфорт в эпигастральной области. *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги, мышечная слабость, артралгия, костно-мышечная боль в области грудной клетки; нечасто - костно-мышечная скованность, боль в боку, мышечная слабость, мышечное усталость; редко - припухлость суставов,	ортостатическая гипотензия; редко - феномен Рейно. *Со стороны дыхательной системы:* часто - одышка, заложенность носа, носовое кровотечение; у детей - ринорея; нечасто - хрипота, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в околоносовых пазухах. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тошнота, диарея; часто - снижение аппетита, анорексия, запор, боль в верхней части живота, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, дискомфорт в животе, парестезии в ротовой полости, гастрит, у детей - рвота; нечасто - панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, гипестезии в ротовой полости, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боль в ротовой полости, полидипсия, повышение аппетита, гиперсекреция слюнных желез, дискомфорт в эпигастральной области. *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто - миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги, мышечная слабость, артралгия, костно-мышечная боль в области грудной клетки; нечасто - костно-мышечная скованность, боль в боку, мышечная слабость, мышечная усталость; редко - припухлость суставов, дискомфорт в конечностях, дискомфорт в поясничной области.

Старая редакция	Новая редакция
дискомфорт в конечностях, дискомфорт в пояничной области. *Со стороны почек и мочевыделительной системы:* часто - нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; нечасто - конкременты в моче, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко - конкременты мочеточников, почечно-канальцевый ацидоз. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь, алопеция, кожный зуд; нечасто - ангидроз, олигогидроз (в основном у детей), гипостезия кожи лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, аллергический дерматит, нарушение пигментации кожи, высыпания, отек лица; редко - полиморфная эритема, параорбитальный отек, неприятный запах кожи, синдром Стивена-Джонсона; очень редко - генерализованный отек, единичные случаи - токсический эпидермальный некролиз. *Лабораторные показатели:* нечасто - уменьшение содержания бикарбонатов в крови, кристаллурия, лейкопения, у детей - гипокалиемия. *Прочие:* очень часто - усталость, уменьшение массы тела; часто - астения, беспокойство, раздражительность, у детей - повышение температуры тела; нечасто - метаболический ацидоз, похолодание конечностей, у детей - гиперхлоремический	*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* часто - нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; нечасто - конкременты в моче, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко - конкременты мочеточников, почечно-канальцевый ацидоз. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь, алопеция, кожный зуд; нечасто - ангидроз, олигогидроз (в основном у детей), гипестезия кожи лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, аллергический дерматит, нарушение пигментации кожи, высыпания, отек лица; редко - полиморфная эритема, параорбитальный отек, неприятный запах кожи, синдром Стивена-Джонсона; очень редко - генерализованный отек, единичные случаи - токсический эпидермальный некролиз. *Лабораторные показатели:* нечасто - уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови, кристаллурия, лейкопения, у детей - гипокалиемия. *Прочие:* очень часто - усталость, уменьшение массы тела; часто - астения, беспокойство, раздражительность, у детей - повышение температуры тела; нечасто - метаболический ацидоз, похолодание конечностей, у детей - гиперхлоремический ацидоз; очень редко - гриппоподобные заболевания, увеличение массы тела.

Старая редакция	Новая редакция
ацидоз; очень редко - гриппоподобные заболевания, увеличение массы тела. **Передозировка** *Симптомы:* судороги, сонливость, нарушения речи, нарушение зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, вялость, ступор, снижение артериального давления, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки при применении комбинации нескольких лекарственных препаратов, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. «Особые указания»). *Лечение при острой передозировке:* если незадолго перед этим у детей - гиперхлоремический ацидоз 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.	**Передозировка** *Симптомы:* судороги, сонливость, нарушения речи, нарушение зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, вялость, ступор, снижение артериального давления, боль в животе, головокружение, ажитация и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки при применении комбинации нескольких лекарственных препаратов, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. «Особые указания»). *Лечение при острой передозировке:* если незадолго перед этим 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.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Влияние топирамата на другие ПЭП* Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (*фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон*) не оказывает влияния на их концентрацию в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с тем, что топирамат ингибирует специфический полиморфный изофермент CYP2C19 системы цитохрома P450. Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к *ламотриджину* не влияло на равновесную концентрацию (Css) последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе лечения и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) Css топирамата не изменялась. *Влияние других ПЭП на топирамат* *Фенитоин и карбамазепин* снижают концентрации топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Влияние топирамата на другие ПЭП* Одновременный прием топирамата с другими ПЭП (*фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон*) не оказывает влияния на их концентрацию в плазме, за исключением отдельных пациентов, у которых добавление топирамата к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с тем, что топирамат ингибирует специфический полиморфный изофермент CYP2C19 системы цитохрома P450. Поэтому у каждого пациента, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у пациентов с эпилепсией добавление топирамата к *ламотриджину* не влияло на равновесную концентрацию (Css) последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе лечения и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) Css топирамата не изменялась. *Влияние других ПЭП на топирамат* *Фенитоин и карбамазепин* снижают концентрации топирамата в плазме. Добавление или отмена фенитоина или

Старая редакция

карбамазепина на фоне лечения топирамата 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. Результаты этих взаимодействий представлены в таблице №1.

Таблица №1. Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация топирамата
Фенитоин	↔/↑	↓
Карбамазепин	↔	↓
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ - отсутствие эффекта;

↑ - повышение концентрации у единичных пациентов;

↓ - снижение концентрации в плазме;

НИ - не исследовалось.

Другие взаимодействия

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) однократной дозы *дигоксина* уменьшалась на 12% при одновременном приеме с топираматом. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна.

Нет данных об одновременном применении

Новая редакция

карбамазепина на фоне лечения топирамата 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. Результаты этих взаимодействий представлены в таблице №1.

Таблица №1. Воздействие других ПЭП на концентрацию топирамата

ПЭП	Концентрация ПЭП	Концентрация топирамата
Фенитоин	↔/↑	↓
Карбамазепин	↔	↓
Вальпроевая кислота	↔	↔
Фенобарбитал	↔	НИ
Примидон	↔	НИ

↔ - отсутствие эффекта;

↑ - повышение концентрации у отдельных пациентов;

↓ - снижение концентрации в плазме;

НИ - не исследовалось.

Другие взаимодействия

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) однократной дозы *дигоксина* уменьшалась на 12% при одновременном приеме с топираматом. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна.

Нет данных об одновременном применении топирамата и приеме *алкоголя* или применении *других лекарственных препаратов, угнетающих центральную*

Старая редакция	Новая редакция
топирамата и приеме *алкоголя* или применении *других лекарственных препаратов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС).* Не рекомендуется комбинация топирамата и препаратов, угнетающих ЦНС. В исследовании лекарственного взаимодействия топирамата с *пероральными контрацептивом*, 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. Возможное снижение эффективности пероральных контрацептивов и повышение риска развития прорывных маточных кровотечений должен учитываться у пациенток, принимающих топирамат. Пациенток, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо предупредить о необходимости сообщать врачу о любых изменениях сроков и характере менструаций. У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC *лития* на 18% при	*нервную систему (ЦНС).* Не рекомендуется комбинация топирамата и препаратов, угнетающих ЦНС. В исследовании лекарственного взаимодействия топирамата 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. Возможное снижение эффективности пероральных контрацептивов и повышение риска развития прорывных маточных кровотечений должен учитываться у пациенток, принимающих топирамат. Пациенток, принимающих эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо предупредить о необходимости сообщать врачу о любых изменениях сроков и характере менструаций. У здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC *лития* на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с биполярным аффективным расстройством применение

Старая редакция	Новая редакция
одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с биполярным аффективным 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. При одновременном применении *рисперидона* с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным аффективным 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 системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимым, и это взаимодействие не имеет значимого клинического эффекта. Лекарственное взаимодействие *гидрохлоротиазида* (25 мг) и топирамата	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. При одновременном применении *рисперидона* с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и пациентам с биполярным аффективным 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 системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимым, и это взаимодействие не имеет значимого клинического эффекта. Лекарственное взаимодействие *гидрохлоротиазида* (25 мг) и топирамата (96 мг) оценивалось на здоровых добровольцах. Результаты исследований показали, что в этом случае максимальная

Старая редакция	Новая редакция
(96 мг) оценивалось на здоровых добровольцах. Результаты исследований показали, что в этом случае максимальная концентрация (C_{max}) топирамата увеличивается на 27% и AUC топирамата - на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. При одновременном приеме топирамата и *метформина* происходит увеличение C_{max} и AUC метформина на 18 и 25% соответственно, тогда как клиренс метформина снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения C_{max} метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. При одновременном применении *пиоглитазона* и топирамата было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15%, без изменения C_{max} пиоглитазона. 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	концентрация (C_{max}) топирамата увеличивается на 27% и AUC топирамата - на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. При одновременном приеме топирамата и *метформина* происходит увеличение C_{max} и AUC метформина на 18 и 25% соответственно, тогда как клиренс метформина снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения C_{max} метформина в плазме крови. Клиренс топирамата при одновременном применении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. При одновременном применении *пиоглитазона* и топирамата было выявлено уменьшение AUC пиоглитазона на 15%, без изменения C_{max} пиоглитазона. 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.

Старая редакция	Новая редакция
кетометаболита было выявлено снижение и C_{max} и AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При применении *глибенкламида* (5 мг в сутки) изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 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. Одновременное применение топирамата *с другими препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу,* может повышать риск образования камней в почках. Одновременное 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. Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена.	При применении *глибенкламида* (5 мг в сутки) изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 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. Одновременное применение топирамата *с другими препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу,* может повышать риск образования камней в почках. Одновременное 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. Это неблагоприятное явление не вызвано фармакокинетическим взаимодействием. Связь между гипераммониемией и применением топирамата изолированно или в комбинации с другими препаратами не установлена. *Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия представлены в таблице №2.*

Старая редакция

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия представлены в таблице №2.

Таблица №2. Результаты дополнительных исследований взаимодействия между топираматом и различными лекарственными препаратами (ЛП).

ЛП	Концентрация ЛП[a]	Концентрация топирамата[a]
Амитриптилин	увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20%	НИ
Дигидроэрготамин (перорально и п/к)	↔	1↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	НИ
Пропранолол	увеличение C_{max} для 4-OH пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение C_{max} на 9%, увеличение AUC на 16% (пропранолол 80 мг)
Суматриптан (перорально и п/к)	↔	НИ
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18% и 1 — для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12ч)[b]	↔

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

Новая редакция

Таблица №2. Результаты дополнительных исследований взаимодействия между топираматом и различными лекарственными препаратами (ЛП).

ЛП	Концентрация ЛП[a]	Концентрация топирамата[a]
Амитриптилин	увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина на 20%	НИ
Дигидроэрготамин (перорально и п/к)	↔	↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	НИ
Пропранолол	увеличение C_{max} для 4-OH пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение C_{max} на 9%, увеличение AUC на 16% (пропранолол 80 мг)
Суматриптан (перорально и п/к)	↔	НИ
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и дезацетилдилтиазема на 18% и 1 — для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12ч)[b]	↔

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

↔- отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (до 15% от исходных данных);

Старая редакция	Новая редакция
↔- отсутствие изменений C_{max} в плазме крови и AUC (до 15% от исходных данных); [b] при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с его накоплением в процессе достижения равновесного состояния; НИ - не исследовалось.	[b] при многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с его накоплением в процессе достижения равновесного состояния; НИ - не исследовалось.
Особые указания ПЭП, включая и препарат Топсавер, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических испытаниях дозы топирамата уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии, у детей топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 нед. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топсавер, то рекомендуется проводить ее под контролем врача. 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	**Особые указания** ПЭП, включая и препарат Топсавер, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. В клинических испытаниях дозы топирамата уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии, у детей топирамат постепенно отменяли в течение 2-8 нед. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топсавер, то рекомендуется проводить ее под контролем врача. 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

Старая редакция	Новая редакция
тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться больше времени для достижения стабильного состояния после каждой дозы. При терапии препаратом Топсавер очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости для снижения риска развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза. Олигогидрозиз и повышение температуры тела при лечении препаратом Топсавер могут развивиться у детей, подвергшихся воздействию высокой температуры окружающей среды. Лечение препаратом Топсавер может сопровождаться изменением настроения и депрессией. Мета-анализ рандомизированного плацебо-контролируемого исследования топирамата показал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения, механизм развития которых не известен. Имеющиеся данные не позволяют исключить связь с применением топирамата.	тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться больше времени для достижения стабильного состояния после каждой дозы. При терапии препаратом Топсавер очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости для снижения риска развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия, сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза. Олигогидроз и повышение температуры тела при лечении препаратом Топсавер могут развиваться у детей, подвергшихся воздействию высокой температуры окружающей среды. Лечение препаратом Топсавер может сопровождаться изменением настроения и депрессией. Мета-анализ рандомизированного плацебо-контролируемого исследования топирамата показал небольшое повышение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения, механизм развития которых не известен. Имеющиеся данные не позволяют исключить связь с применением топирамата.

Старая редакция	Новая редакция
При проведении двойных слепых клинических исследований с применением топирамата по утвержденным и исследуемым показаниям суицидальные попытки возникали у 0,5% пациентов (46 из 8652 пациентов), что почти в 3 раза выше, чем у пациентов в группе, получающих плацебо (0,2% (8 из 4045 пациентов)).	При проведении двойных слепых клинических исследований с применением топирамата по утвержденным и исследуемым показаниям суицидальные попытки возникали у 0,5% пациентов (46 из 8652 пациентов), что почти в 3 раза выше, чем у пациентов в группе, получающих плацебо (0,2% (8 из 4045 пациентов)).
Необходимо предупреждать пациентов, а также людей, ухаживающих за ними, и воспитателей внимательно следить за появлением признаков суицидальных мыслей и немедленно сообщать врачу об этих состояниях.	Необходимо предупреждать пациентов, а также людей, ухаживающих за ними, и воспитателей внимательно следить за появлением признаков суицидальных мыслей и немедленно сообщать врачу об этих состояниях.
У пациентов с нарушениями функции печени препарат Топсавер следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса топирамата.	У пациентов с нарушениями функции печени препарат Топсавер следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса топирамата.
При применении препарата Топсавер может развиться острая миопия с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут сопровождаться снижением остроты зрения и/или болью в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления, а также может наблюдаться мидриаз. Этот симтомокомплекс может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной	При применении препарата Топсавер может развиться острая миопия с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы могут сопровождаться снижением остроты зрения и/или болью в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаруживаться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления, а также может наблюдаться мидриаз. Этот симтомокомплекс может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной

Старая редакция	Новая редакция
оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы могут проявиться через 1 мес после начала лечения. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении симптомокомплекса, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечащий врач, если это возможно, должен прекратить прием топирамата и принять соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно этого достаточно, чтобы внутриглазное давление нормализовалось. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.	оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы могут проявиться через 1 мес. после начала лечения. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у пациентов до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении симптомокомплекса, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечащий врач, если это возможно, должен прекратить прием топирамата и принять соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно этого достаточно, чтобы внутриглазное давление нормализовалось. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.
При применении препарата Топсавер может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации бикарбонатов в плазме ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации бикарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на	При применении препарата Топсавер может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на

Старая редакция	Новая редакция
почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации бикарбонатов происходило в начале лечения, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения. При применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и у детей в дозе около 6 мг/кг/сут снижение концентрации бикарбонатов обычно слабое или умеренное (среднее значение составляет 4 ммоль/л). В редких случаях у пациентов отмечается концентрация бикарбонатов менее 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.	почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации гидрокарбонатов происходило в начале лечения, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения. При применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и у детей в дозе около 6 мг/кг/сут снижение концентрации гидрокарбонатов обычно слабое или умеренное (среднее значение составляет 4 ммоль/л). В редких случаях у пациентов отмечается концентрация гидрокарбонатов менее 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. Влияние топирамата на рост и возможные осложнения, связанные с костной системой, не изучались систематически у детей и взрослых.	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 взрослых.
При лечении препарата Топсавер рекомендуется проводить исследование концентрации бикарбонатов в сыворотке. При возникновении признаков	При лечении препаратом Топсавер рекомендуется проводить исследование концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении признаков

Старая редакция	Новая редакция
метаболического ацидоза, таких как дыхание Куссмауля, одышки, потери аппетита, тошноты, рвоты, быстрой утомляемости, тахикардии или аритмии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения топираматом.	метаболического ацидоза, таких как дыхание Куссмауля, одышки, потери аппетита, тошноты, рвоты, быстрой утомляемости, тахикардии или аритмии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения топираматом.
Препарат Топсавер следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих факторы риска развития метаболического ацидоза.	Препарат Топсавер следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих факторы риска развития метаболического ацидоза.
Если пациент теряет вес при лечении препаратом Топсавер, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности назначения дополнительного питания.	Если пациент теряет вес при лечении препаратом Топсавер, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности назначения дополнительного питания.
Причиной нарушений когнитивных функций при эпилепсии могут быть как само заболевание, так и проводимая терапия ПЭП. Описаны случаи ухудшения нарушения когнитивных функций у взрослых, при которых требовалось снижение дозы или прекращение лечения топираматом. Влияние топирамата на когнитивные функции у детей изучено недостаточно.	Причиной нарушений когнитивных функций при эпилепсии могут быть как само заболевание, так и проводимая терапия ПЭП. Описаны случаи ухудшения когнитивных функций у взрослых, при которых требовалось снижение дозы или прекращение лечения топираматом. Влияние топирамата на когнитивные функции у детей изучено недостаточно.
Влияние на способность водить автомобиль и управлять другими механизмами	***Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой***
Следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстроты	Следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных функций, в связи с тем, что препарат Топсавер оказывает влияние на

Старая редакция	Новая редакция
психомоторных функций, в связи с тем, что препарат Топсавер оказывает влияние на ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение, а также может вызвать нарушение зрения.	ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение, а также может вызвать нарушение зрения.

Менеджер по регистрации «Тева» «Teva» LLC Е. А. Алексеенко