МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001352/08 100620
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топсавер

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг

лекарственная форма, дозировка

Плива Хрватска д.о.о., Республика Хорватия
ООО «Тева», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 100620 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Частота развития нежелательных реакций в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяется 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; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). 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, брадифрения, депрессия, нарушение	**Побочное действие** Частота развития нежелательных реакций в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определяется 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; частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). 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,

Старая редакция	Новая редакция
экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и уменьшение массы тела.	нарушение экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и уменьшение массы тела.
Инфекции и инвазии: очень часто - назофарингит.	*Инфекции и инвазии:* очень часто – назофарингит*.
Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия; нечасто - лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия; редко - нейтропения.	*Со стороны крови и лимфатической системы:* часто – анемия; нечасто – лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия; редко – нейтропения*.
Со стороны иммунной системы: часто - повышенная чувствительность; частота неизвестна - аллергический отек.	*Со стороны иммунной системы:* часто – гиперчувствительность; частота неизвестна – аллергический отек*, отек конъюнктивы*.
Со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия, снижение аппетита; нечасто - метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, жажда; редко - гиперхлоремический ацидоз.	*Со стороны обмена веществ и питания*: часто – анорексия, снижение аппетита; нечасто – метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, жажда; редко – гиперхлоремический ацидоз, гипераммониемия, гипераммониемическая энцефалопатия.
Со стороны психики: очень часто - депрессия; часто - брадифрения, бессонница, нарушение экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, нарушение настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто - суицидальные мысли, попытки суицида,	*Со стороны психики*: очень часто – депрессия; часто – замедленное мышление, бессонница, нарушение экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушение настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное

Старая редакция	Новая редакция
галлюцинации, психотические расстройства, галлюцинации слуховые, галлюцинации зрительные, апатия, затрудненная речь, нарушение сна, аффективная лабильность, беспокойство, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощенный аффект, патологическое мышление, снижение либидо, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, раннее утреннее пробуждение, приподнятое настроение; редко - мания, панические расстройства, чувство отчаяния, гипомания. *Со стороны нервной системы:* очень часто - сонливость, головокружение, парестезии, часто - нарушение координации движений, нистагм, вялость, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, тремор, заторможенность, амнезия, гипестезия, дисгевзия, нарушение мышления, нарушение речи, когнитивные расстройства, апатия, психомоторные нарушения, судороги, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто - угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение полей зрения, сложные парциальные припадки, потеря обоняния, афазия, нарушение речи, ощущение жжения, мозжечковый синдром, неловкость движений, постуральное	настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто – суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушение 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, аноргазмия, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, раннее утреннее пробуждение, панические реакции; приподнятое настроение, редко – мания, паническое расстройство, чувство безысходности*, гипомания. *Со стороны центральной нервной системы:* очень часто – сонливость, головокружение, парестезии; 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

Старая редакция	Новая редакция
головокружение, сенсорные нарушения, гиперсомния, усиленное слюноотделение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония, ощущение «мурашек» по телу, гипогевзия, агевзия, гипокинезия, низкое качество сна, периферическая нейропатия, паросмия, предобморочное состояние, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, аура, обморок, психомоторная гиперактивность; редко - апраксия, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители, нарушение циркадного ритма сна. *Со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто - нарушение аккомодации, блефароспазм, миопия, слезотечение, мидриаз, светобоязнь, сухость слизистой оболочки глаз, необычные ощущения в глазах, фотопсия, пресбиопия, скотома, уменьшение остроты зрения; редко - односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение пространственного зрительного восприятия, мерцательная скотома, отек век, амблиопия, ночная слепота; частота неизвестна - закрытоугольная глаукома, нарушение движения глазных яблок, макулопатия, отек конъюнктивы. *Со стороны органа слуха:* часто - боль в ушах, звон в ушах, вертиго; нечасто - глухота, в т.ч. нейросенсорная и односторонняя, дискомфорт в ушах,	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 реакции на раздражители. *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 пространственного зрительного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, амблиопия, ночная слепота; частота неизвестна – закрытоугольная глаукома*, нарушение подвижности глаза*, макулопатия*, отек конъюнктивы, увеит. *Со стороны органа слуха и равновесия:*

Старая редакция	Новая редакция
нарушение слуха. *Со стороны сердца:* нечасто - брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения. *Со стороны сосудистой системы:* нечасто - артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы» крови, редко - феномен Рейно. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - кашель, одышка, заложенность носа, носовое кровотечение, ринорея; нечасто - дисфония, одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа. *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тошнота, диарея; часто - запор, боль в эпигастральной области, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, боль и дискомфорт в животе, дискомфорт в области желудка, парестезии в ротовой полости, гастрит, рвота; нечасто - панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, гипестезии в ротовой полости, чувствительность в области живота, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боль в ротовой полости, гиперсекреция слюнных желез, дискомфорт в эпигастральной области. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - гепатит, печеночная недостаточность.	часто – вертиго, боль в ушах, звон в ушах; нечасто – глухота, нейросенсорная глухота, односторонняя глухота, дискомфорт в ушах, нарушение слуха. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто – брадикардия, синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения. *Со стороны сосудистой системы:* нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы, редко – феномен Рейно. *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. *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 обрасти, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги, мышечная слабость, артралгия, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки; нечасто - припухлость суставов, костно-мышечная скованность, боль в боку, мышечная усталость; редко - дискомфорт в конечностях. *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 мочеточника, почечно-канальцевый ацидоз. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - кожная сыпь, алопеция, кожный зуд; нечасто - ангидроз, гипестезия кожи лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, аллергический дерматит, нарушение пигментации кожи, припухлость лица; редко - полиморфная эритема, периорбитальный отек, изменение запаха кожи, локализованная крапивница, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция. *Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто - уменьшение массы	*Со стороны гепатобиллиарной системы:* редко – гепатит, печеночная недостаточность. *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*. *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, боль в боку, усталость в мышцах; редко - дискомфорт в конечностях*. *Со стороны почек и мочевыделительной* системы: 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), почечно-канальцевый ацидоз*;

Старая редакция	Новая редакция
тела; часто - увеличение массы тела; нечасто - аномальный результат теста «тандем походка», повышение активности «печеночных» ферментов, кристаллурия; редко - уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови. *Общие расстройства:* очень часто - усталость; часто - астения, беспокойство, раздражительность, повышение температуры тела, нарушение походки, плохое самочувствие; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром, медлительность, ощущение опьянения, нервозность, похолодание конечностей; редко - отек лица, кальциноз. *Нарушение социального функционирования:* нечасто - нарушение способности к обучению, у беременных женщин - задержка внутриутробного развития плода и врожденные пороки развития. *Особые группы* *Дети* Нежелательные реакции, 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,	очень редко: нефрокальциноз*. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция. *Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения:* очень часто - усталость; часто - повышение температуры тела, астения, раздражительность, нарушение походки, плохое самочувствие, ощущение беспокойства; нечасто - гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, ощущение опьянения, ощущение беспокойства; редко – отек лица. *Лабораторные и инструментальные данные:* 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. *Нарушение 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* Нежелательные реакции, которые в ходе

Старая редакция	Новая редакция
синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки. Нежелательные реакции, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.	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, синусовая брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки. Нежелательные реакции, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.
Особые указания ПЭП, включая 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 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топсавер, то рекомендуется проводить ее под контролем врача. Как и при терапии другими	**Особые указания** Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая препарат Топсавер, 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 препарата топирамат в сутки для профилактики мигрени. У детей топирамат постепенно отменяли в течение

Старая редакция	Новая редакция
противосудорожными средствами, в начале применения топирамата может увеличиться частота припадков или могут возникнуть припадки нового вида. Эти явления могут быть обусловлены передозировкой, снижением концентрации одновременно применяемых лекарственных препаратов, прогрессированием заболевания или парадоксальной реакцией. Основным путем выведения топирамата и его метаболитов в неизмененном виде является экскреция почками. Скорость выведения почками зависит от функции почек и не зависит от возраста. Пациентам с умеренно и сильно выраженными нарушениями функции почек может понадобиться 10-15 дней для достижения равновесной концентрации в сыворотке в отличие от 4-8 дней для пациентов с нормальной функцией почек. Как и у всех пациентов, постепенное увеличение дозы должно осуществляться в соответствии с клиническими результатами (такими как контроль припадков, частота побочных эффектов), учитывая, что пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться больше времени для достижения стабильного состояния после каждой дозы. *Нефролитиаз* При терапии препаратом Топсавер очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости для снижения риска	2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топсавер, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента. Как и в случае применения других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов, принимающих топирамат, наблюдается повышение частоты припадков или новые типы припадков. Данное явление может являться последствием передозировки, снижения концентрации совместно применяемых противоэпилептических препаратов, прогрессирования заболевания или парадоксального эффекта. Скорость выведения почками зависит от функции почек и не зависит от возраста. Пациентам с умеренно и сильно выраженными нарушениями функции почек может понадобиться 10-15 дней для достижения равновесной концентрации в сыворотке в отличие от 4-8 дней для пациентов 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 стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

Старая редакция	Новая редакция
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* Олигогидроз и повышение температуры тела при лечении препаратом Топсавер могут развиваться у детей, подвергшихся воздействию высокой температуры окружающей среды. *Нарушение функции почек* Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Топсавер пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса этого препарата. *Расстройство настроения, депрессия* Лечение препаратом Топсавер может сопровождаться изменением настроения и депрессией. *Суицидальные попытки* Мета-анализ рандомизированного плацебо-	При терапии топираматом возможно проникновение олигогидроза (уменьшенное потоотделение) и ангидроза. Уменьшение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникнуть у детей, подверженных воздействию высокой температуры окружающей среды. В этой связи при терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур. *Расстройство настроения, депрессия* При лечении топираматом наблюдается повышенная частота возникновения расстройств настроения и депрессии. *Суицидальные попытки* При применении противоэпилептических препаратов, включая препарат Топсавер, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ показал увеличение рисков появления суицидальных явлений на 0,43% на фоне приема противоэпилептических средств, по сравнению с 0,24% пациентов, получавшими плацебо. При проведении двойных слепых клинических исследований с применением топирамата по утвержденным и исследуемым показаниям суицидальные

Старая редакция	Новая редакция
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. 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. У пациентов с нарушениями функции печени препарат Топсавер следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса топирамата. *Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома* 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	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)). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат. Необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков суицидальных мыслей и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам, а также людям, ухаживающим за ними, сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения. *Нефролитиаз* У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, боль в почке, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются: нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия (см. раздел «Особые указания» – *Метаболический ацидоз*). Ни один из этих факторов не определяет формирование камней на фоне приема топирамата. Повысить риск возникновения нефролитиаза может сопутствующая

Старая редакция	Новая редакция
миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления, а также может наблюдаться мидриаз. Этот симптомокомплекс может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы могут проявиться через 1 месяц 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. *Дефекты поля зрения* Дефекты поля зрения наблюдались у пациентов, принимающих топирамат, независимо от наличия у них повышенного	терапия другими препаратами, которые способствуют его развитию *Нарушение функции почек* Следует соблюдать осторожность при назначении препарата топирамат пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 70 мл/мин). Это связано с тем, что у таких пациентов клиренс препарата понижен. *Нарушение функции печени* У пациентов с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса этого препарата. *Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома* 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 симптомокомплекс может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы могут проявиться через 1 месяц после начала применения препарата топирамат. В

Старая редакция	Новая редакция
внутриглазного давления. В ходе клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер, и дефекты поля зрения исчезали после отмены терапии топираматом. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата, следует рассмотреть возможность прекращения терапии. *Метаболический ацидоз* При применении препарата Топсавер может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на 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 сутки и у детей в дозе около 6 мг/кг/сутки 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	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 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 назначении топирамата пациентам с заболеваниями глаз в анамнезе необходимо оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения. *Дефекты поля зрения* Дефекты поля зрения наблюдались у пациентов, принимающих топирамат, независимо от наличия у них повышенного внутриглазного давления. В ходе клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер, и дефекты поля зрения исчезали после отмены терапии топираматом. При возникновении проблем со зрением во время приема топирамата следует рассмотреть

Старая редакция	Новая редакция
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. При лечении препаратом Топсавер рекомендуется проводить исследование концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении признаков 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. *Гипераммониемия и энцефалопатия* При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без нее (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении	возможность прекращения терапии. *Метаболический ацидоз* При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке ниже нормы 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 лечения, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Степень снижения концентрации обычно слабая или умеренная (среднее значение составляет 4 ммоль/л при применении у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в сутки и у детей в дозе около 6 мг/кг/сутки). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 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-

Старая редакция	Новая редакция
топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить уровень аммиака в крови. *Нарушение когнитивных функций* 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. *Усиленное питание* При длительном применении препарата Топсавер возможно снижение массы тела,	снижающий эффект топирамата. Хронический, нелеченый метаболический ацидоз может увеличить риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. раздел «Особые указания» – *Нефролитиаз*). 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 препаратом Топсавер рекомендуется проводить исследование концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении признаков метаболического ацидоза, таких как дыхание Куссмауля, одышка, потеря аппетита, тошнота, рвота, быстрая утомляемость, тахикардия или аритмия, рекомендуется провести определения концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата. *Нарушение когнитивных функций* Нарушение когнитивных функций при эпилепсии имеет многофакторную природу и может быть вызвано первопричиной заболевания, непосредственно эпилепсией или противоэпилептической терапией. У взрослых пациентов, принимающих топирамат, отмечались случаи нарушения когнитивных функций, требовавшие

Старая редакция	Новая редакция
особенно у детей в период интенсивного роста. При стойком снижении массы тела следует рекомендовать пациенту усиленное питание. При неэффективности этой меры следует рассмотреть вопрос об изменении режима дозирования. У 0,4% пациентов, принимавших топирамат, наблюдалась гипокалиемия, определяемая как снижение концентрации калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л. Применение препарата Топсавер при острых приступах мигрени не изучено. *Женщины с сохраненным детородным потенциалом* Топирамат может вызывать задержку внутриутробного развития плода (малый вес и низкий рост для гестационного возраста при рождении) при беременности. Данные американского реестра беременностей продемонстрировали, что на фоне монотерапии топираматом частота врожденных пороков развития была в 3 раза больше (4,3%), чем в контрольной группе пациенток, не принимающих ПЭП (1,4%). У женщин детородного возраста перед назначением топирамата необходимо провести тест на беременность и рекомендовать надежные методы контрацепции. Пациентка должна быть информирована о рисках, связанных с применением препарата во время беременности.	снижения дозы или прекращения терапии. Данные по влиянию топирамата на когнитивные функции у детей недостаточны и его эффекты требуют дальнейшего изучения. *Гипераммониемия и энцефалопатия* При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без нее (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить уровень аммиака в крови. *Женщины детородного возраста* Топирамат может вызывать задержку

Старая редакция	Новая редакция
	внутриутробного развития плода (малая масса тела и низкий рост для гестационного возраста при рождении) при беременности. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая Топсавер. Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции. При лечении и консультации женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если топирамат применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода. *Усиленное питание* Если пациент теряет массу тела при лечении препаратом Топсавер, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

Специалист по регистрации Кочергина И.Г.