

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Топсавер

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003264-050619
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Топсавер

Международное непатентованное или группировочное наименование (МНН):
топирамат

Лекарственная форма: капсулы

Состав

В 1 капсуле содержится: *действующее вещество* топирамат 25,0 мг/50,0 мг; *вспомогательные вещества:* сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная] (850-1000 мкн) 146,64 мг/293,28 мг; повидон-К30 11,66 мг/23,32 мг; этилцеллюлоза 3,5 мг/7,0 мг; триэтилцитрат 0,317 мг/0,63 мг; макрогол-6000 0,833 мг/1,67 мг; тальк 0,85 мг/1,70 мг; *состав желатиновой капсулы:* титана диоксид (Е171) 3,0/2,0%; желатин до 100/ до 100%; чернила 10A1 (S-1-277002) черные**.

** *Состав чернил:* шеллак (59,420%), краситель железа оксид черный (24,650%), бутанол (9,750%), вода (3,249%), пропиленгликоль (1,300%), этанол (1,080%), изопропанол (0,550%), аммония гидроксид (0,001%).

Описание

Дозировка 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 1 с крышечкой и корпусом белого цвета, с надписью черными чернилами «7336» на корпусе и «TEVA» на крышечке, содержащие таблетки от почти белого до желтоватого с легким коричневатым оттенком цвета.

Дозировка 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 0 с крышечкой и корпусом белого цвета, с надписью черными чернилами «50 mg» на корпусе и «TEVA» на крышечке, содержащие таблетки от почти белого до желтоватого с легким коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство.

Код АТХ: N03AX11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Топирамат является противосудорожным препаратом, относящимся к классу сульфамат-замещенных моносахаридов. Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет

возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Он повышает активность γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК_A-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК_A-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат /АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMD_A-рецепторов.

Указанные эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме крови от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду – известному ингибитору угольной ангидразы, в связи с чем данная активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

Фармакокинетика

Топирамат всасывается быстро и эффективно. Его биодоступность составляет 81%. Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата. С белками плазмы связывается 13–17% топирамата. После однократного приёма в дозе до 1200 мг средний объем распределения составляет 0,55–0,8 л/кг. Величина объема распределения зависит от пола: у женщин он составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, что связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин.

После приема внутрь метаболизируется около 20% от принятой дозы. Однако у больных, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышается до 50%. Из плазмы крови, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы шесть практически неактивных метаболитов. Основным путем выведения неизмененного топирамата (70%) и его метаболитов являются почки. После перорального введения плазменный клиренс топирамата составляет 20 – 30 мл/мин. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер, плазменный клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в диапазоне доз от 100 до 400 мг возрастает пропорционально дозе. У больных с нормальной функцией почек для достижения устойчивой концентрации в плазме крови может понадобиться от 4 до 8 дней. Величина максимальной концентрации (C_{max}) после многократного перорального приема 100 мг препарата дважды в день в среднем составила 6,76 мкг/мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг дважды в день период полувыведения топирамата из плазмы крови в среднем составил 21 час.

У больных с нарушениями функции почек средней и тяжелой степени плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (клиренс креатинина ($Кк$) ≤ 70 мл/мин), как следствие возможно повышение равновесной концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек. Кроме того, пациентам с нарушениями функции почек требуется больше времени для достижения равновесной концентрации топирамата в крови. Пациентам со средней или тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется применение половины рекомендованной начальной и поддерживающей дозы.

Топирамат эффективно выводится из плазмы крови путем гемодиализа. Длительный гемодиализ может привести к снижению концентрации топирамата в крови ниже количества, требующегося для поддержания противосудорожной активности. Во избежание быстрого падения концентрации топирамата в плазме крови во время гемодиализа, может потребоваться назначение дополнительной дозы препарата Топсавер. При коррекции дозы следует принимать во внимание:

- 1) продолжительность гемодиализа,
- 2) величину клиренса используемой системы гемодиализа,
- 3) эффективный почечный клиренс топирамата у пациента, находящегося на диализе.

Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26% у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени. Поэтому пациентам с печеночной недостаточностью следует применять топирамат с осторожностью.

У пожилых пациентов без заболеваний почек, плазменный клиренс топирамата не меняется.

Фармакокинетика топирамата у детей до 12 лет

Фармакокинетические параметры топирамата у детей, так же, как у взрослых, получающих препарат в качестве вспомогательной терапии, носят линейный характер, при этом его клиренс не зависит от дозы, а равновесные концентрации в плазме крови возрастают пропорционально повышению дозы. Следует учитывать, однако, тот факт, что у детей клиренс топирамата повышен, а период его полувыведения более короткий. Следовательно, при одной и той же дозе, в расчете на 1 кг массы тела, концентрации топирамата в плазме крови у детей могут быть ниже, чем у взрослых. У детей, как и у взрослых, противоэпилептические препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, вызывают снижение концентраций топирамата в плазме.

Показания к применению

Эпилепсия

В качестве средства монотерапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с эпилепсией (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией).

В составе комплексной терапии:

у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками, а также для лечения припадков на фоне синдрома Леннокса-Гасто.

Мигрень

Профилактика приступов мигрени у взрослых. Применение топирамата для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 2 лет.

Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции.

С осторожностью

Почечная недостаточность, печеночная недостаточность, гиперкальциурия, нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе или в семейном анамнезе).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Топирамат проявлял тератогенные свойства у мышей, крыс и кроликов. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер.

Специальных контролируемых исследований, в которых Топсавер применялся бы для лечения беременных женщин, не проводилось. Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Данные учета беременностей свидетельствуют, что у младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата *внутриутробно* в течение первого триместра беременности, имеется повышенный риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевые дефекты, такие как расщелина губы или неба, гипоспадия и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках политерапии.

Данные одного из реестров беременностей показали, что при монотерапии топираматом частота возникновения значительных врожденных пороков развития увеличивается примерно в 3 раза по сравнению с группой сравнения, не принимавшей противоэпилептические препараты. Кроме того, показано, что риск развития тератогенных эффектов, ассоциированных с приемом противоэпилептических препаратов, выше в случае применения комбинированной терапии,

чем в случае применения монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз, и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные учета беременностей при монотерапии препаратом Топсавер свидетельствуют об увеличении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев, недоразвитых для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата внутриутробно. НГВ наблюдается при применении любых доз, с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ больше среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причина уменьшения массы тела при рождении и НГВ не установлена.

Во время терапии топираматом женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции.

Применение препарата Топсавер при беременности у женщин с неконтролируемой эпилепсией оправдано лишь в том случае, когда потенциальная польза от применения препарата для матери превышает возможный риск для плода. Применение топирамата для профилактики приступов мигрени противопоказано в период беременности, а также у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих 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 Топсавер применяется во время беременности, или если пациентка забеременела в период приема этого препарата, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или о прекращении приема препарата, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и важности приема лекарственного средства для матери.

При исследовании у животных не было обнаружено влияния топирамата на фертильность. Эффект топирамата в отношении фертильности у людей не установлен.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Для достижения оптимального контроля эпилептических приступов у детей и взрослых пациентов рекомендуется начинать лечение с приема низких доз препарата с последующим постепенным титрованием до эффективной дозы. Капсулы предназначены для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток (например, дети и пожилые пациенты).

Капсулы Топсавер следует осторожно открыть, смешать содержимое капсул с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эту смесь следует немедленно проглотить, не разжевывая. Не следует хранить лекарственный препарат, смешанный с пищей, до следующего приема.

Капсулы Топсавер можно проглатывать целиком.

Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки, а также припадки на фоне синдрома Леннокса-Гасто

Применение в комбинации с другими противосудорожными препаратами у взрослых пациентов

Минимальная эффективная доза составляет 200 мг в день. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной – 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор начинают с доз 25 – 50 мг, принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25–50 (100) мг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки. Для достижения оптимального эффекта лечения препаратом Топсавер не обязательно контролировать его концентрацию в плазме.

Данные рекомендации по дозе применимы ко всем взрослым пациентам, включая пожилых людей, при отсутствии у них заболевания почек (см. раздел “Особые указания”).

Комбинированная противосудорожная терапия у детей старше 2 лет

Рекомендуемая суммарная суточная доза препарата Топсавер в качестве средства дополнительной терапии составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1 – 3 мг/кг в день и принимать ее в два приема до достижения оптимального клинического эффекта. При подборе дозы необходимо

руководствоваться клиническим эффектом. Подбор дозы начинают с капсулы в дозировке 25 мг. Суточная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Эпилепсия (в том числе впервые диагностированная)

Монотерапия: общие положения

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов с целью монотерапии топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту припадков. В тех случаях, когда нет необходимости резко отменять сопутствующие противосудорожные препараты по соображениям безопасности, рекомендуется снижать их дозы постепенно, уменьшая дозу сопутствующих противоэпилептических препаратов на одну треть каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами микросомальных ферментов печени, будут возрастать концентрации топирамата в крови. В таких ситуациях, при наличии клинических показаний дозу препарата Топсавер можно снизить.

Монотерапия: взрослые

В начале лечения пациент должен принимать по 25 мг препарата Топсавер перед сном в течение 1 недели. Затем дозу повышают с интервалом в 1 – 2 недели на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно увеличить интервалы между повышениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг в сутки, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии переносят монотерапию топираматом в дозах до 1000 мг в сутки. Данные рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, без заболеваний почек.

Монотерапия: дети

Детям в возрасте старше 2 лет в первую неделю лечения следует назначать топирамат в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1 – 2 недели на 0,5 – 1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 2 лет составляет 100 – 400 мг/сутки. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг в сутки.

Мигрень

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг, принимаемая в 2 приема. В начале лечения пациент должен принимать по 25

мг препарата Топсавер перед сном в течение 1 недели. Затем дозу увеличивают с интервалом в 1 неделю на 25 мг в сутки. Если пациент не переносит такого режима повышения дозы, то можно увеличить интервалы между увеличениями дозы, либо повышать дозу более плавно. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

У некоторых пациентов положительный результат достигается при суточной дозе топирамата 50 мг. В клинических исследованиях пациенты получали различные суточные дозы топирамата, но не более 200 мг в сутки.

Особые группы пациентов

1. Почечная недостаточность

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может понадобиться снижение дозы. Рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы.

2. Гемодиализ

Поскольку топирамат удаляется из плазмы крови при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу препарата Топсавер, равную примерно половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на две дозы, принимаемые в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, используемого при проведении гемодиализа.

3. Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Нежелательные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота которых была более 5 % и превышала таковую в группе плацебо по крайней мере для одного из показаний в ходе контролируемых клинических исследований топирамата) являются: анорексия, понижение аппетита, замедленное мышление, депрессия, нарушения экспрессивной речи, бессонница, нарушения координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, дисгевзия, гипестезия, заторможенность, нарушения памяти, нистагм, парестезия, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и понижение массы тела.

Инфекции и инвазии: очень часто: назофарингит*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто: анемия; нечасто: лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, эозинофилия; редко: нейтропения*.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто: гиперчувствительность; частота неизвестна: аллергический отек*, отек конъюнктивы*.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто: анорексия, понижение аппетита; нечасто: метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия; редко: гиперхлоремический ацидоз, гипераммониемия, гипераммониемическая энцефалопатия.

Психические нарушения: очень часто: депрессия; часто: замедленное мышление, бессонница, нарушения экспрессивной речи, тревога, спутанность сознания, дезориентация, агрессивные реакции, нарушения настроения, возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, нарушение поведения; нечасто: суицидальные мысли, попытки суицида, галлюцинации, психотические расстройства, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, затрудненная речь, нарушения сна, аффективная лабильность, снижение либидо, возбужденное состояние, плач, дисфемия, эйфорическое настроение, паранойя, персеверация мышления, панические атаки, плаксивость, нарушение навыков чтения, нарушение засыпания, уплощение эмоций, патологическое мышление, аноргазмия, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, рассеянность, ранние пробуждения по утрам, панические реакции, приподнятое настроение; редко: мания, паническое расстройство, чувство безысходности*, гипомания.

Нарушения со стороны центральной нервной системы: очень часто: парестезии, сонливость, головокружение; часто: нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушение мышления, психомоторные нарушения, судороги, нарушение координации движений, тремор, заторможенность, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение чувства баланса, дизартрия, интенционный тремор, седация; нечасто: угнетенное сознание, тонико-клонические припадки по типу «grand mal», нарушение поля зрения, сложные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющаяся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, низкое качество сна, ощущение жжения, потеря чувствительности, паросмия, церебральный синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочное состояние, дистония, ощущение “мурашек” по телу; редко: апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, anosmia, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакций на раздражители.

Нарушения со стороны органа зрения: часто: нечеткость зрения, диплопия, нарушение зрения; нечасто: уменьшение остроты зрения, скотома, миопия*, странные ощущения в глазах*,

сухость глаз, светобоязнь, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия; редко: односторонняя слепота, переходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного пространственного восприятия, мерцательная скотома, отек век*, ночная слепота, амблиопия; частота неизвестна: закрытоугольная глаукома*, макулопатия*, нарушения подвижности глаза*.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: часто: вертиго, звон в ушах, боль в ухе; нечасто: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ухе, нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: брадикардия, синусная брадикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудистой системы: нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы, горячие приливы; редко: феномен Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель*; нечасто: одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в придаточных пазухах носа, дисфония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: тошнота, диарея; часто: рвота, запор, боль в эпигастральной области, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, нарушение чувствительности в ротовой полости, гастрит, дискомфорт в животе; нечасто: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в нижней части живота, снижение чувствительности в ротовой полости, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастральной области, чувствительность в области живота, гиперсаливация, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы: редко: гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: алопеция, сыпь, зуд; нечасто: анhidроз, нарушение чувствительности в области лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярная сыпь, нарушение пигментации кожи, аллергический дерматит, припухлость лица; нечасто: синдром Стивенса-Джонсона*, полиморфная эритема*, изменение запаха кожи, параорбитальный отек*, локализованная крапивница; частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль в грудной клетке; нечасто: припухлость суставов*, скованность мышц, боли в боку, усталость в мышцах; редко: дискомфорт в конечностях*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия; нечасто: обострение мочекаменной болезни (камни в почках), недержание мочи при напряжении, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; редко: обострение мочекаменной болезни (камни в уретре), почечноканальцевый ацидоз*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения, обусловленные способом применения: очень часто: усталость; часто: повышенная температура тела, астения, раздражительность, нарушения походки, плохое самочувствие, беспокойство; нечасто: гипертермия, жажда, гриппоподобный синдром*, медлительность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение беспокойства; редко: отек лица.

Изменение лабораторных показателей: очень часто: снижение массы тела; часто: увеличение массы тела*; нечасто: кристаллурия, аномальный результат теста «тандем-походка», лейкопения, повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови, редко: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Нарушения социального функционирования: нечасто: нарушение способности к обучению.

* – нежелательная реакция зарегистрирована в пострегистрационном периоде из спонтанных сообщений. Частота рассчитана на основании данных клинических исследований.

Особые группы:

Дети:

Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались у детей в 2 и более раз чаще, чем у взрослых: понижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, нарушения поведения, агрессивные реакции, апатия, нарушение засыпания, суицидальные мысли, нарушение концентрации внимания, заторможенность, нарушение циркадного ритма сна, низкое качество сна, повышенное слезотечение, синусная брадикардия, плохое самочувствие, нарушения походки.

Ниже приведен список нежелательных реакций, которые в ходе контролируемых клинических исследований регистрировались только у детей: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия, нарушение способности к обучению.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки препарата Топсавер: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации движений, летаргия, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В

большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. 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 препарата Топсавер, если незадолго перед этим больной принимал пищу, необходимо сразу же промыть желудок или вызвать рвоту. В исследованиях *in vitro* было показано, что активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости следует провести симптоматическую терапию. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние препарата Топсавер на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Одновременный приём препарата Топсавер 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 препарата Топсавер к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (изофермента CYP2C19). 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 терапии и после отмены ламотриджина (средняя доза 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

Воздействие других противоэпилептических препаратов на концентрацию препарата Топсавер

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Топсавер в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топсавер 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 препарата Топсавер в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы препарата Топсавер

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице

<i>Добавляемый ПЭП</i>	<i>Концентрация ПЭП</i>	<i>Концентрация препарата Топсавер</i>
<i>Фенитоин</i>	↔**	↓ (48%)
<i>Карбамазепин</i>	↔	↓ (40%)
<i>Вальпроевая кислота</i>	↔	↔
<i>Фенобарбитал</i>	↔	НИ
<i>Примидон</i>	↔	НИ

↔ = Отсутствие эффекта

** = Повышение концентрации у единичных больных

↓ = Снижение концентрации в плазме

НИ = Не исследовалась

ПЭП = противозепилептический препарат

Другие лекарственные взаимодействия

Дигоксин: в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой AUC («концентрация-время») дигоксина в плазме при одновременном приеме препарата Топсавер уменьшалась на 12 %. Клиническая значимость этого наблюдения не ясна. При назначении или отмене препарата Топсавер больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторингованию концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Средства, угнетающие ЦНС: в рамках клинических исследований последствия одновременного приема препарата Топсавер с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать Топсавер вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение функции ЦНС.

Зверобой продырявленный

При совместном приеме Топсавера и препаратов на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) концентрация топирамата в плазме крови может снижаться и, как следствие, эффективность препарата также может понизиться. Клинических исследований взаимодействия препарата Топсавер и препаратов на основе зверобоя продырявленного не проводилось.

Пероральные контрацептивы: в исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1 мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), Топсавер 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 препарата Топсавер 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 препаратом Топсавер. 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 с маниакально-депрессивным психозом 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.

Рisperидон: исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным приемом топирамата здоровыми добровольцами и больными с биполярным расстройством, дали одинаковые результаты. При одновременном приеме топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг в сутки AUC рisperидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, снижается соответственно на 16% и 33%. При этом фармакокинетика 9-гидроксириперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (риперидона и 9-гидроксириперидона) изменялась незначительно. Изменение системного воздействия рisperидона/9-гидроксириперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение.

Гидрохлоротиазид: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном применении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12 часов). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27% и площади под кривой AUC топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при сопутствующей терапии топираматом. Клинические исследования показали уменьшение в сыворотке крови калия после приема топирамата или гидрохлортиазида, которое было более значительным при совместном приеме гидрохлортиазида с 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 максимальной концентрации и площади под кривой AUC метформина на 18% и на 25% соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном применении с

топираматом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации 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. В случае добавления или отмены препарата Топсавер у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

Пиоглитазон: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при отдельном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение площади под кривой AUC пиоглитазона на 15%, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Для активного гидроксиметаболита пиоглитазона также было выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой AUC на 13% и на 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой AUC на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При одновременном применении пациентами препарата Топсавер 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-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно на 13% и 15%). 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.

Другие препараты: одновременное применение препарата Топсавер с препаратами, предрасполагающими к нефролитоазу, может повышать риск образования камней в почках. Во время лечения препаратом Топсавер следует избегать применения препаратов, предрасполагающих к нефролитоазу, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, способствующие нефролитоазу. 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 (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»). Эта неблагоприятная реакция не вызвана фармакокинетическим взаимодействием.

При совместном приеме топирамата и вальпроевой кислоты может возникать гипотермия (непреднамеренное снижение температуры тела ниже 35 °С) в сочетании с гипераммониемией или же независимо. Данное явление может возникать как после начала совместного приема вальпроевой кислоты и топирамата, так и при увеличении дневной дозы топирамата.

Антикоагулянтные средства, антагонисты витамина К: одновременное применение с антикоагулянтными средствами, антагонистами витамина К может приводить к уменьшению МНО (Международного нормализованного отношения). Во время терапии топираматом рекомендуется чаще проводить коагуляционные тесты.

Дополнительные исследования лекарственного взаимодействия: для оценки потенциально возможных вариантов лекарственного взаимодействия между топираматом и другими лекарственными препаратами был проведен ряд клинических исследований.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

Добавляемое лекарственное средство	Концентрация добавляемого лекарственного средства ^а	Концентрация топирамата ^а
Амитриптилин	увеличение максимальной концентрации и AUC метаболита нортриптилина на 20%	не исследовалось
Дигидроэрготамин (перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	не исследовалось
Пропранолол	увеличение максимальной концентрации для 4-ОН пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение максимальной концентрации на 9% и 16%, увеличение AUC на 9% и 17%, соответственно (для пропранолола 40 мг и 80 мг каждые 12 часов)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и уменьшение дезацетилдилтиазема на 18%, и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12ч) ^б	↔

^а выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии

↔ = Отсутствие изменений максимальной концентрации в плазме крови и AUC (≤ 15% от исходных данных)

^b При многократном приеме одного флунаризина наблюдалось увеличение AUC на 14%, что может быть связано с накоплением препарата в процессе достижения равновесного состояния.

Особые указания

Вне зависимости от наличия в анамнезе конвульсивных (судорожных) припадков и эпилепсии, противоэпилептические препараты, включая и препарат Топсавер, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков. Для уменьшения дозы на 25-50 мг используют препарат Топсавер капсулы в дозировке 15 мг или 25 мг. В клинических исследованиях 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 Топсавер в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топсавер постепенно отменяли в течение 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 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 крови 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 стабильной концентрации в плазме крови для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

При терапии топираматом возможно возникновение олигогидроза (уменьшенное потоотделение) и ангидроза. Уменьшение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникнуть у детей, подверженных воздействию высокой температуры окружающей среды. 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.

Расстройства настроения / депрессия

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

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

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке крови. В случае появления симптомов метаболического ацидоза (например, глубокое куссмаулевское дыхание, диспноэ, анорексия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, тахикардия или аритмия) рекомендуется проведение определения концентрации гидрокарбонатов в сыворотке крови. 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 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 неё (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 «Другие лекарственные взаимодействия»).

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 причинить вред плоду при применении у беременных женщин. 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 Топсавер 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Топсавер действует на центральную нервную систему и может вызывать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызывать нарушение зрения. Эти неблагоприятные явления могут представлять опасность для больных, управляющих автомобилем и движущимися механизмами, особенно в период, пока не будет установлена реакция больного на препарат.

Форма выпуска

Капсулы 25 мг, 50 мг.

По 60 капсул во флакон из ПЭВП, горлышко флакона запечатано защитной фольгой. Флакон укупорен крышкой из ПП с системой против скрытия детьми, на крышке надпись «TO OPEN/ PUSH DOWN AND TURN / CLOSE TIGHTLY». 1 флакон с инструкцией по применению в картонной пачке, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света и влаги месте.

Флакон должен быть плотно закрыт.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст., Инд. Зоун, Кфар Саба 4410202, Израиль

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Представитель фирмы



Крючкова И.Е.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003264-05 0619

СОГЛАСОВАНО Прочитано и пронумеровано
и скреплено печатью *ЛП* листа (ов)
Менеджер по регистрации
Крючкова И.Е.

(подпись)
«*ЛП*»

И.Е.

М.П.

2019 года

