

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**ТОПЛЕПСИН 25, ТОПЛЕПСИН 50, ТОПЛЕПСИН 100**

**Склад:**

*діюча речовина:* topiramate; 1 таблетка містить топірамату 25 мг або 50 мг, або 100 мг;  
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, целактоза (суміш лактози моногідрату і целюлози порошкоподібної (75:25)), натрію кроскармелоза, кислота стеаринова, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк; барвник: азорубін (Е 122) (дозування 50 мг) або тартразин (Е 102) (дозування 100 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з двоопуклою поверхнею білого кольору (дозування 25 мг), рожевого кольору (дозування 50 мг) або жовтого кольору (дозування 100 мг). На поверхні таблеток допускається мармуровість. На поперечному розрізі видно два шари (дозування 50 мг або 100 мг).

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Топірамат належить до класу сульфатзаміщених моносахаридів. Точний механізм, за яким топірамат спричиняє протисудомну і профілактичну дію проти мігрені, невідомий. Електрофізіологічні і біохімічні дослідження на культурах нейронів виявили три властивості, що можуть бути пов'язані з протиепілептичною ефективністю топірамату. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполаризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує активність  $\gamma$ -амінобутирату (ГАБА) деяких підтипів ГАБА-рецепторів (у т. ч. ГАБА-рецепторів), а також модулює активність самих ГАБА-рецепторів індукувати потік іонів хлору у нейрони, що свідчить про те, що топірамат посилює активність цього інгібіторного нейротрансмітера. Ця дія не блокується флумазенілом, антагоністом бензодіазепіну. До того ж, топірамат не збільшує тривалості часу, коли іонні канали є відкритими, що відрізняє топірамат від барбітуратів, що модулюють ГАБА-рецептори.

Оскільки протиепілептичні властивості топірамату суттєво відрізняються від бензодіазепіну, він може модулювати підтип ГАБА-рецепторів, нечутливих до бензодіазепіну. Топірамат перешкоджає активації каїнатом чутливості підтипу каїнат/АМПК ( $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота)-рецепторів до глутамату, не впливає на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) відносно підтипу NMDA-рецепторів. Ці ефекти топірамату є дозозалежними при концентрації препарату у плазмі крові від 1 мкмоль до 200 мкмоль, з мінімальною активністю у межах від 1 мкмоль до 10 мкмоль. Крім того, топірамат пригнічує активність деяких ізоферментів карбоангідрази. За вираженістю цей фармакологічний ефект топірамату значно поступається відповідному показнику ацетазоламіді – відомому інгібітору вугільної ангідрази, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

**Фармакокінетика.** Фармакокінетичний профіль топірамату порівняно з іншими протиепілептичними лікарськими засобами характеризується тривалим періодом напівжиття у плазмі крові, лінійним характером фармакокінетики, переважно нирковим кліренсом, відсутністю суттєвого зв'язування з білками і відсутністю клінічно значущих активних метаболітів.

Топірамат не є потенційним індуктором ферментів, що метаболізують лікарські засоби, його можна застосовувати незалежно від прийому їжі, не потрібний звичайний моніторинг концентрацій топірамату у плазмі крові. Не показано узгодженого зв'язку між концентраціями у плазмі крові та ефективністю або побічними реакціями.

**Всмоктування.** Топірамат всмоктується швидко та ефективно. При пероральному застосуванні 100 мг топірамату середньої пікової концентрації у плазмі крові ( $C_{max}$ ) 1,5 мг/мл було досягнуто за період від 2 до 3 годин ( $T_{max}$ ). За даними радіоактивних міток, отриманих із сечі, середній рівень всмоктування пероральної дози 100 мг  $^{14}C$ -топірамату становить щонайменше 81 %. Вживання їжі не спричиняє клінічно значущої дії на біодоступність топірамату.

**Розподіл в організмі.** З білками плазми крові зв'язується 13-17 % топірамату. Показано, що ділянка зі слабкою здатністю зв'язуватися із топіраматом у/на еритроцитах досягає порога насичення при концентраціях у плазмі крові понад 4 мкг/мл. Величина об'єму розподілу варіює в обернено пропорційній залежності від дози. Після одноразового прийому дози від 100 до 1200 мг середній об'єм розподілу становить 0,55-0,8 л/кг. Величина об'єму розподілу залежить від статі: у жінок вона становить приблизно 50 % від значень, що спостерігаються у чоловіків, що пов'язують з більш високим вмістом жирової тканини в організмі жінок, тобто дана різниця не є клінічно зумовленою.

**Метаболізм.** Після перорального застосування метаболізується близько 20 % від прийнятої дози. Але у хворих, які отримують супутню терапію протиепілептичними препаратами, що індукують ферменти, які відповідають за метаболізм лікарських засобів, метаболізм топірамату підвищується до 50 %. Із плазми крові, сечі і фекалій людини були виділені та ідентифіковані 6 практично неактивних метаболітів, утворених шляхом гідроксилування, гідролізу і глюкуронідації. Кожен із цих метаболітів становить менш ніж 3 % від загальної кількості мічених метаболітів, які виділяються після застосування  $^{14}C$ -топірамату. У результаті дослідження двох метаболітів, які становлять більшу структурну частину топірамату, виявлено, що вони мають невелику або зовсім не мають протисудомної дії.

**Виведення з організму.** Основним шляхом виведення незміненого топірамату (щонайменше 81 % від дози) і його метаболітів у людини є нирки. Близько 66 % від дози  $^{14}C$ -топірамату виділяється у незміненому вигляді із сечею протягом 3 днів. При застосуванні 50 мг і 100 мг топірамату 2 рази на добу середній нирковий кліренс становить близько 18 мл/хв і 17 мл/хв відповідно. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень на щурах, яким топірамат застосовувався одночасно з пробенецидом, і показане суттєве підвищення ниркового кліренсу топірамату. Після перорального застосування плазмовий кліренс препарату становить 20-30 мл/хв.

Топірамат має низьку індивідуальну варіабельність концентрацій у плазмі крові, тому його фармакокінетичні властивості є передбачуваними. Фармакокінетика топірамату має лінійний характер, плазмовий кліренс залишається постійним, а AUC у діапазоні доз від 100 до 400 мг зростає пропорційно до дози. Хворим із нормальною функцією нирок для досягнення сталої концентрації у плазмі крові може знадобитись від 4 до 8 днів. Величина  $C_{max}$  після багаторазового перорального застосування 100 мг препарату 2 рази на добу становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг 2 рази на добу середній  $T_{1/2}$  топірамату з плазми крові становив приблизно 21 годину.

Супровідне багатодозове застосування топірамату, 100 і 400 мг 2 рази на добу, з фенітоїном чи карбамазепіном свідчить про зростання концентрації топірамату у плазмі крові пропорційно до дози. У хворих із помірними і тяжкими порушеннями функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв). Як наслідок, для заданої дози препарату очікуються вищі постійні концентрації топірамату у плазмі крові у хворих із порушенням функції нирок порівняно з особами, які не мають захворювань нирок. Пацієнтам із відомою порушеною функцією нирок може знадобитися більше часу для досягнення стійкого стану після прийому кожної дози. Пацієнтам із помірними і тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується половина від звичайної початкової та підтримуючої доз. Топірамат ефективно виводиться з плазми крові шляхом гемодіалізу. Подовжений час гемодіалізу може спричинити падіння концентрації топірамату нижче рівня, необхідного для профілактики нападів. При доборі дози слід враховувати: 1) тривалість діалізного періоду; 2) швидкість кліренсу діалізної системи, що використовується; 3) ефективний нирковий кліренс топірамату у пацієнта, який знаходиться на діалізі. У хворих із порушеннями функції печінки від помірно виражених до тяжких плазмовий кліренс топірамату знижується у середньому до 26 %. Тому пацієнтам із порушеннями функції печінки слід застосовувати топірамат з обережністю.

У пацієнтів літнього віку, які не мають захворювань нирок, плазмовий кліренс топірамату не змінюється. **Фармакокінетика у дітей віком до 12 років.** Фармакокінетичні властивості топірамату у дітей, як і у дорослих, виявлені при вивченні додаткової терапії, мають лінійний характер з дозозалежним кліренсом та сталими рівнями концентрації у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти мають більш високий рівень кліренсу і більш короткий  $T_{1/2}$ . Отже, рівні концентрації топірамату у плазмі крові для одних і тих же доз у міліграмах на кілограм маси тіла можуть бути нижчими для дітей порівняно з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, що індукуються печінковими ферментами, зменшують сталі рівні концентрації у плазмі крові.

## Клінічні характеристики.

**Показання.** Монотерапія для лікування дорослих і дітей віком від 6 років з парціальними нападами з вторинною генералізацією або без неї та з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами. Додаткова терапія для лікування дітей віком від 2 років і дорослих з парціальними нападами з вторинною генералізацією або без неї або первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами, і для лікування нападів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

Профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливих альтернативних варіантів лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. Профілактика мігрені у вагітних і жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують ефективні методи контрацепції.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Вплив топірамату на інші протиепілептичні препарати. Поєднання прийому топірамату з лікуванням іншими протиепілептичними препаратами (фенітоїном, карбамазепіном, вальпроєвою кислотою, фенобарбіталом, примідон) не впливає на значення їхніх сталих концентрацій у плазмі крові, за винятком такого в окремих хворих, у яких додавання топірамату до фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Це може бути пов'язане з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту CYP2C19. Тому у кожного хворого, який приймає фенітоїн і в якого розвиваються клінічні ознаки або симптоми інтоксикації, необхідно контролювати рівень фенітоїну у плазмі крові.

Дослідження фармакокінетичних взаємодій у пацієнтів, хворих на епілепсію, показало, що додавання топірамату до ламотриджину не має впливу на значення сталої концентрації ламотриджину у плазмі крові при дозах топірамату від 100 до 400 мг на добу. Крім того, не було виявлено змін у значенні сталої концентрації топірамату у плазмі крові протягом або після відміни лікування ламотриджином (середня доза – 327 мг на добу).

Топірамат інгібує фермент CYP2C19 і може інтерферувати з іншими речовинами, що метаболізуються цим ферментом (наприклад, з діазепамом, іміпраміном, моклобемідом, прогунанілом, омепразолем).

*Вплив інших протиепілептичних препаратів на топірамат.* Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання (або відміна) фенітоїну або карбамазепіну до лікування топіраматом може потребувати зміни доз останнього. Дозу слід підбирати, орієнтуючись на досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Додавання (або відміна) вальпроєвої кислоти не спричиняє терапевтично значущих змін концентрації топірамату у плазмі крові, і відповідно, не потребує зміни доз топірамату.

Результати зазначених взаємодій наведені нижче:

<i>ПЕП, що додається</i>	<i>Концентрація ПЕП</i>	<i>Концентрація топірамату</i>
Фенітоїн	↔**	↓
Карбамазепін	↔	↓
Вальпроєва кислота	↔	↔
Ламотриджин	↔	↔
Фенобарбітал	↔	НД
Примідон	↔	НД

↔ – відсутність ефекту;

\*\* – підвищення концентрації у поодиноких хворих;

↓ – зниження концентрації у плазмі крові;

НД – не досліджувалася;

ПЕП – протиепілептичний препарат.

Інші лікарські взаємодії.

*Дигоксин.* Під час досліджень із застосуванням одноразової дози площа під кривою «концентрація-час» дигоксину у плазмі крові (AUC) при одночасному прийомі топірамату зменшувалася на 12 %.

Терапевтична значущість цього спостереження не з'ясована. При призначенні (або відміні) топірамату хворим, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти регулярному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці крові.

*Засоби, що пригнічують ЦНС.* У дослідженнях наслідки сумісного застосування топірамату з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчалися. Не рекомендується приймати топірамат разом з алкоголем або іншими препаратами, що спричиняють пригнічення функції ЦНС.

*Звіробій продірявлений (Hypericum perforatum).* При одночасному застосуванні топірамату і препаратів звіробієм існує імовірність виникнення ризику зниження концентрації у плазмі крові топірамату і, відповідно, втрати його ефективності. Клінічних досліджень оцінки цієї потенційної взаємодії немає.

*Пероральні контрацептиви.* Під час досліджень лікарської взаємодії з пероральними контрацептивами, у ході яких застосовувався комбінований препарат, що містить норетиндрон (1 мг) та етинілестрадіол (35 мг), застосування топірамату у дозах 50-200 мг на добу не асоційоване зі статистично значущими змінами у середньому впливі (AUC) кожного з компонентів перорального контрацептива. У ході іншого дослідження суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу спостерігалось при дозуванні топірамату 200, 400 і 800 мг на добу (18 %, 21 % і 30 % відповідно), коли як супровідна терапія застосовувалася вальпроєва кислота. В обох дослідженнях топірамат (50-200 мг на добу, що застосовувався особам без патології, і 200-800 мг на добу, який приймали пацієнти, хворі на епілепсію) суттєво не впливав на норетиндрон. Хоча спостерігалось дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу у дозах 200-800 мг на добу (у пацієнтів, хворих на епілепсію), не виявлено суттєвої дозозалежної зміни ефективності етинілестрадіолу у дозах 50-200 мг на добу (в осіб без патології). Клінічна значущість наведених змін невідома. Ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч слід враховувати у пацієток, які приймають пероральні контрацептиви разом із топіраматом. Пацієнтки, які приймають пероральні контрацептиви, повинні повідомляти про будь-які зміни у строках і характері менструацій. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

*Препарати літію.* Спостерігалось зниження (до 18 %) AUC літію під час прийому топірамату у дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалась незміненою при лікуванні топіраматом у дозах 200 мг на добу, у той час як при застосуванні топірамату у дозах 600 мг на добу спостерігалось збільшення AUC літію (до 26 %). Зважаючи на це, рекомендується проводити моніторинг рівня літію при одночасному застосуванні разом із топіраматом.

*Рисперидон.* Дослідження взаємодії, що проводилися з участю осіб без патології і пацієнтів з біполярними розладами із застосуванням однієї і багатьох доз препарату, показали схожі результати. При одночасному застосуванні разом із топіраматом у зростаючих дозах 100, 250 і 400 мг на добу спостерігалось зниження AUC рисперидону, призначеного у дозах 1-6 мг на добу, до 16 % і 33 % для дозувань 250 і 400 мг на добу відповідно. Однак відмінності в AUC для загальних активних метаболітів між лікуванням тільки рисперидоном і комбінованим лікуванням з топіраматом не були статистично значущими. Спостерігалися мінімальні зміни у фармакокінетиці активних метаболітів (рисперидон + 9-гідроксирисперидон), і жодних змін не спостерігалось щодо 9-гідроксирисперидону. Також не спостерігалися клінічно значущі зміни у фармакокінетиці активних метаболітів як рисперидону, так і топірамату. Після включення топірамату (250-400 мг на добу) до терапії рисперидоном (1-6 мг на добу) спостерігалось підвищення частоти появи побічних реакцій порівняно з періодом лікування до включення топірамату (90 % і 54 % відповідно). Найчастішими побічними реакціями після включення топірамату до лікування рисперидоном були: сонливість (27 % і 12 %), парестезії (22 % і 0 %) і нудота (18 % і 9 % відповідно).

*Гідрохлортіазид.* Лікарська взаємодія оцінювалася при роздільному і одночасному застосуванні гідрохлортіазиду (25 мг) і топірамату (96 мг). Результати досліджень показали, що при одночасному прийомі гідрохлортіазиду і топірамату відбувається збільшення  $C_{max}$  топірамату на 27 % і AUC на

%. Клінічна значущість цих змін невідома. Призначення гідрохлортіазиду пацієнтам, які приймають топірамат, може потребувати корекції дози топірамату. Фармакокінетичні параметри гідрохлортіазиду не піддавалися значущим змінам при супутній терапії топіраматом. Лабораторні дослідження показали зниження рівня калію у сироватці крові при застосуванні топірамату або гідрохлортіазиду, яке було більш суттєвим при застосуванні топірамату і гідрохлортіазиду у комбінації.

**Метформін.** У ході дослідження взаємодії оцінювалися сталі значення фармакокінетичних параметрів метформіну і топірамату у плазмі крові у випадку, коли застосовували лише метформін та коли метформін і топірамат застосовували одночасно. Результати цього дослідження показали, що середні  $C_{max}$  і  $AUC_{0-12h}$  метформіну зросли на 18 % і 25 % відповідно, тоді як середній  $CL/F$  зменшився на 20 %, коли метформін застосовували разом з топіраматом. Топірамат не впливав на  $T_{max}$  метформіну. Клінічна значущість дії метформіну на фармакокінетику топірамату невідома. Імовірно, пероральний кліренс плазми крові топірамату знижується при застосуванні разом з метформіном. Рівень зміни кліренсу невідомий. У випадку призначення (або відміни) топірамату пацієнтам, яким призначено метформін, слід приділяти значну увагу ретельному дослідженню їх діабетичного статусу.

**Піоглітазон.** Під час дослідження взаємодії оцінювалися сталі значення фармакокінетичних параметрів піоглітазону і топірамату у плазмі крові при застосуванні окремо та одночасно. Показане зниження  $AUC_{\tau,ss}$  піоглітазону на 15 %, яке не пов'язане з  $C_{max,ss}$ , однак результат не статистично значущий. Крім того, було показане зниження  $C_{max,ss}$  і  $AUC_{\tau,ss}$  активного гідроксиметаболіту на 13 % і 16 % відповідно та зниження  $C_{max,ss}$  і  $AUC_{\tau,ss}$  активного кетометаболіту на 60 %. Клінічна значущість цих результатів не встановлена. При одночасному призначенні топірамату і піоглітазону необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

**Глібурид.** Під час дослідження взаємодії, що проводилося з участю пацієнтів, хворих на цукровий діабет типу II, оцінювалися сталі значення фармакокінетичних характеристик глібуриду і топірамату у плазмі крові у випадках, коли застосовували лише глібурид (5 мг на добу) та коли глібурид і топірамат застосовували одночасно (150 мг на добу). Спостерігалось зниження  $AUC_{24}$  глібуриду на 25 % під час застосування топірамату. Системний вплив активних метаболітів 4-трансгідроксиглібуриду і 3-цисгідроксиглібуриду був також знижений на 13 % і 15 % відповідно. Супровідне лікування глібуридом не мало впливу на сталі значення фармакокінетичних параметрів топірамату. При одночасному призначенні топірамату і глібуриду необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.

**Інші препарати.** Одночасне застосування топірамату та інших препаратів, що спричиняють виникнення нефролітіазу, може підвищувати ризик утворення конкрементів у нирках. Під час лікування топіраматом слід уникати застосування таких препаратів, оскільки вони можуть спричинити фізіологічні зміни, що призводять до нефролітіазу.

**Вальпроєва кислота.** Одночасне застосування топірамату разом з вальпроєвою кислотою спричинило гіперамоніємію з енцефалопатією або без неї у пацієнтів, які добре переносили терапію зазначеними препаратами окремо. У більшості випадків симптоми та ознаки зникали після припинення прийому одного з препаратів. Ця побічна реакція не пов'язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений.

Повідомлялося про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до  $< 35$  °C, асоційовані з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату, одночасно з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат і вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.

**Додаткові дослідження лікарської взаємодії.** Для оцінки потенційно можливих варіантів лікарської взаємодії між топіраматом та іншими лікарськими засобами були проведені додаткові дослідження. Зміни  $C_{max}$  і  $AUC$  у результаті взаємодії наведено нижче. У першій колонці зазначено лікарський засіб, що застосовували під час супровідної терапії. У другій колонці (концентрація лікарського засобу, що застосовували під час супровідної терапії) описані зміни у концентрації лікарського засобу, що застосовували під час супровідної терапії, при додаванні топірамату. У третій колонці (концентрація топірамату) зазначено вплив одночасного застосування лікарського засобу на концентрацію топірамату. Сумарні результати додаткових фармакокінетичних досліджень взаємодій лікарських засобів наведені нижче:

ЛЗ, що додається	Концентрація ЛЗ <sup>a</sup>	Концентрація топірамату <sup>a</sup>
------------------	------------------------------	--------------------------------------

Амітриптилін	↔ 20 % збільшення $C_{max}$ і AUC для метаболіту нортриптиліну	НД
Дигідроерготамін (перорально і підшкірно)	↔	↔
Галоперидол	↔ 31 % збільшення AUC для метаболіту	НД
Пропранолол	↔ 17 % збільшення $C_{max}$ для 4-ОН пропранололу (топірамат 50 мг)	9 % і 16 % збільшення $C_{max}$ та 9 % і 17 % збільшення AUC (пропранолол 40 мг і 80 мг)
Суматриптан (перорально і підшкірно)	↔	НД
Пізотифен	↔	↔
Дилтіазем	25 % зменшення AUC для дилтіазему і 18 % зменшення DEA*, ↔ для DEM*	20 % збільшення AUC
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	16 % збільшення AUC (топірамат 50 мг) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> – виражена у відсотках від значення  $C_{max}$  у плазмі крові і AUC при монотерапії;

↔ – відсутність змін  $C_{max}$  у плазмі крові і AUC (не більше 15 % від вихідних даних);

НД – не досліджувалася;

\*DEA – дезацетилдилтіазем, \*DEM – N-диметилдилтіазем;

<sup>b</sup> – AUC флунаризину зросла на 14 % у пацієнтів, які приймали тільки флунаризин. Зростання впливу може бути пов'язане з його накопиченням під час досягнення стійкого стану.

Дослідження показали, що прийом топірамату може призвести до зниження рівня бікарбонату у крові у середньому на 4 ммоль/л (див. розділ «Особливості застосування»).

**Особливості застосування.** У випадках, коли швидка відміна топірамату є медично обґрунтованою, рекомендовано здійснювати відповідний моніторинг стану пацієнта.

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, у деяких пацієнтів може спостерігатися зростання частоти нападів або виникнення нових типів нападів при застосуванні топірамату. Ці явища можуть бути наслідком передозування, зниження концентрацій у плазмі крові протиепілептичних препаратів, що застосовують як супутню терапію, прогресування захворювання чи парадоксального ефекту.

Протиепілептичні препарати, зокрема топірамат, слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість підвищення частоти нападів. Зазвичай дози зменшували на 100 мг з тижневими інтервалами, у деяких хворих відміна препарату була прискорена і пройшла без ускладнень.

Головним шляхом виведення топірамату і його метаболітів у незміненому стані є екскреція нирками.

Швидкість виведення нирками залежить від функції нирок і не залежить від віку. У хворих із помірно /сильно вираженими порушеннями функцій нирок для досягнення сталих концентрацій у плазмі крові може знадобитися від 10 до 15 днів порівняно з 4-8 днями у хворих із нормальною функцією нирок.

Як і при будь-якому захворюванні, схему добору дози слід орієнтувати на терапевтичну ефективність (тобто ступінь зниження частоти нападів, відсутність побічних ефектів) і враховувати те, що хворим із порушеннями функції нирок для встановлення стабільної концентрації топірамату у плазмі крові для кожної дози може знадобитися триваліший час.

*Вживання рідини.* Повідомлялося про випадки олігогідрозу (зменшення потовиділення) та ангідрозу, асоційовані із застосуванням топірамату. Зменшення потовиділення і гіпертермія (підвищення температури тіла) може виникати головним чином у дітей, які піддаються впливу високих температур навколишнього середовища.

Під час терапії топіраматом дуже важливе адекватне збільшення об'єму вживаної рідини, що може зменшити ризик розвитку нефролітіазу, а також побічних ефектів, пов'язаних з дією фізичних навантажень і підвищених температур.

*Розлади настрою/депресія.* Під час лікування топіраматом спостерігається підвищена частота виникнення розладів настрою і депресії.

*Суїцид/суїцидальні думки.* Були повідомлення про випадки суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами з кількома показаннями. Існує невелике підвищення ризику суїцидальних думок і поведінки. Механізм виникнення цього ризику невідомий, також наявні дані не виключають можливості підвищення ризику у зв'язку з прийомом топірамату.

Існують дані, що події, пов'язані з суїцидом (суїцидальні думки, спроби самогубства і випадки самогубства), траплялися з частотою 0,5 % у пацієнтів, які лікувалися топіраматом, і приблизно у 3 рази вищою частотою, ніж у пацієнтів, які топірамат не приймали.

Тому необхідно проводити моніторинг ознак суїцидальних думок і поведінки пацієнтів з призначенням відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід звертатися за консультацією до лікаря при першій появі ознак суїцидальних думок і поведінки.

*Нефролітіаз.* У деяких хворих, особливо у тих, які мають схильність до нефролітіазу, може підвищитися ризик утворення каменів у нирках і пов'язаних з цим симптомів, таких як ниркова колика, біль у нирках або біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є схильність до утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачити виникнення каменів під час прийому топірамату. Крім того, ризик може бути підвищений у хворих, які приймають супутні препарати, що спричиняють розвиток нефролітіазу.

*Пацієнти із захворюваннями печінки.* Пацієнтам із захворюваннями печінки топірамат слід призначати з обережністю, оскільки кліренс топірамату може зменшитися.

*Гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.* При застосуванні топірамату був зареєстрований прояв синдрому, що полягав у гострій міопії, асоційованій із вторинною закритокутовою глаукомою. Синдром включав гострий напад зниження гостроти зору і/або біль в очах. Офтальмологічні прояви можуть включати міопію, зменшення глибини передньої камери, гіперемію (почервоніння очей) і підвищений внутрішньоочний тиск. Також може спостерігатися мідріаз. Описаний синдром може бути пов'язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кришталика та райдужної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми виникали після 1 місяця первинної терапії топіраматом. На відміну від первинної відкритокутової глаукоми, що рідко спостерігається у пацієнтів віком до 40 років, вторинна закритокутова глаукома, пов'язана із застосуванням топірамату, спостерігалась як у дітей, так і у дорослих. Лікування передбачає відміну топірамату, якщо лікар вважатиме це за доцільне, і вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску. Такі заходи призводять до зниження внутрішньоочного тиску.

Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології при відсутності адекватного лікування може призвести до серйозних ускладнень або навіть до втрати зору.

Слід визначити, чи можна призначати топірамат пацієнтам із порушеннями зору в анамнезі.

*Метаболічний ацидоз.* При застосуванні топірамату може виникати піперхлоремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (наприклад, зниження концентрації бікарбонатів у плазмі крові нижче нормального рівня при відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів сироватки крові є наслідком інгібування топіраматом печінкової карбоангідази. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявлятися у будь-який період лікування топіраматом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (середнє значення становить 4 ммоль/л при застосуванні дорослим пацієнтам у дозі 100 мг на добу і близько 6 мг/кг маси тіла на добу при застосуванні дітям). У деяких випадках у пацієнтів відзначалося зниження концентрації нижче рівня 10 ммоль/л. Деякі захворювання або заходи лікування, що призводять до розвитку ацидозу (наприклад, захворювання нирок, тяжкі респіраторні захворювання, епілептичний статус, діарея, хірургічні втручання, кетогенна дієта, прийом деяких лікарських засобів), можуть бути додатковими факторами, що посилюють бікарбонатзнижувальний ефект топірамату.

Хронічний метаболічний ацидоз підвищує ризик утворення каменів у нирках і потенційно може призвести до виникнення остеопенії.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту.

У зв'язку з цим при лікуванні топірамоматом рекомендується здійснювати необхідні дослідження, у т. ч. визначення концентрації бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні метаболічного ацидозу і його персистуванні рекомендується зменшити дозу або припинити застосування топіраматы (застосовуючи прийом зниження дози).

*Особливості дієти.* При зменшенні маси тіла під час прийому топіраматы слід рекомендувати підтримуючу дієту або посилене харчування.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.* Топірамамав тератогенний вплив на мишей, щурів і кролів. У щурів топірамама долає плацентарний бар'єр.

Дані англійського реєстру вагітностей вказують на те, що може бути зв'язок між застосуванням топіраматы під час I триместру вагітності і вадами розвитку (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія та аномалії різних систем тіла). Ці дані отримано при монотерапії топірамоматом та лікуванні топірамоматом у складі політерапії. Їх необхідно інтерпретувати з обережністю, оскільки для визначення підвищених ризиків утворення вроджених вад розвитку необхідно більше даних.

Дані реєстру NAAED вагітностей при монотерапії топірамоматом вказали на майже у 3 рази вищу частоту випадків виникнення вад розвитку порівняно з контрольною групою, яка не приймала протиепілептичні препарати. Крім того, при терапії топірамоматом спостерігалось збільшення частоти випадків народжуваності дітей з малою вагою (< 2500 грамів) порівняно з контрольною групою.

Крім того, дані цих реєстрів та інших досліджень вказують на те, що порівняно з монотерапією існує підвищений ризик тератогенних ефектів, пов'язаних із застосуванням протиепілептичних засобів у комбінованій терапії.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати адекватні методи контрацепції і розглянути альтернативні методи лікування.

У період вагітності топірамамама слід застосовувати лише після інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності, коли, на думку лікаря, його позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Топірамамама протипоказаний для профілактики мігрені у період вагітності і жінкам репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективні методи контрацепції.

Екскреція топіраматы у грудне молоко не вивчалась під час контрольованих досліджень.

Обмежені дослідження продемонстрували наявність топіраматы у грудному молоці, тому слід вирішити питання щодо доцільності припинення годування груддю або припинення/відкладання прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Топірамамама має незначний/помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнта слід попередити, що топірамамама впливає на ЦНС і може спричиняти сонливість, запаморочення, порушення/нечіткість зору (помутніння зору). У разі виникнення зазначених або інших небажаних реакцій, що можуть впливати на швидкість реакції, рекомендується утримуватись від керування автотранспортом або іншими механізмами.

*Спосіб застосування та дози.* Для оптимального контролю як дорослих, так і дітей, рекомендується розпочинати лікування з низької дози з подальшим поступовим доборомама ефективної дози. Дозу слід підбирати і підвищувати відповідно до ефекту лікування.

Моніторинг концентрації топіраматы у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування топірамоматом. У рідкісних випадках для досягнення оптимального клінічного ефекту лікування супровідна терапія фенітоїном з топірамоматом може потребувати коригування дози фенітоїну. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час супровідної терапії топірамоматом може потребувати коригування дози препарату. Топірамамама застосовувати незалежно від прийому їжі.

Відміну протиепілептичних препаратів, включаючи топірамамама, слід здійснювати поступово з метою мінімізації можливості виникнення нападів і підвищення частоти нападів незалежно від наявності



випадків нападів чи епілепсії в анамнезі. Зазвичай добові дози зменшуються зі щотижневим інтервалом на 50-100 мг у дорослих, хворих на епілепсію, і на 25-50 мг у дорослих, які приймають топірамат у дозуванні до 100 мг на добу з метою профілактики мігрені. Дітям відміну топірамату проводити поступово, за 2-8 тижнів.

### Монотерапія епілепсії.

Застосування монотерапії топіраматом слід базувати на спостереженнях за проявами судомних нападів при відміні супутньої терапії протиепілептичними засобами.

Якщо немає необхідності термінової відміни супутніх протиепілептичних лікарських засобів, рекомендується послідовне зменшення їх прийому приблизно на одну третину від попередньої дози протягом 2 тижнів.

Після припинення прийому лікарських засобів, які мають властивості індукторів ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів, рівень топірамату збільшується. Стан здоров'я хворого може потребувати зменшення дози топірамату.

*Дорослі.* Добір дози слід розпочинати з прийому 25 мг препарату на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 25-50 мг з тижневим або двотижневим інтервалом і застосовувати її у 2 прийоми. Якщо пацієнт не встигає адаптуватися до збільшення дози, можна застосовувати менш значне збільшення дози або більш тривалі інтервали між збільшеннями. При доборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії у дорослих – від 100 до 200 мг на добу, розподілених на 2 прийоми, а максимальна рекомендована доза становить 500 мг на добу, розподілених на 2 прийоми. Деякі пацієнти з рефрактерними формами епілепсії добре переносять монотерапію топіраматом у дозі 1000 мг на добу. Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих пацієнтів, включаючи пацієнтів літнього віку, у разі відсутності у них захворювань нирок.

*Діти.* Лікування дітей віком від 6 років слід розпочинати з прийому 0,5-1 мг/кг на ніч протягом 1 тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 0,5-1 мг/кг на добу з тижневим або двотижневим інтервалом; добову дозу можна розподіляти на 2 прийоми. Якщо дитина не може адаптуватися до режиму підбору дози, можна застосувати менш значне збільшення дози або більш тривалі інтервали між збільшеннями. При доборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю.

Рекомендований рівень початкової цільової дози топірамату при монотерапії для дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (це приблизно 2 мг/кг маси тіла на добу для дітей віком 6-16 років).

### Додаткова терапія (парціальні епілептичні напади з наявністю або відсутністю вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади або напади, асоційовані із синдромом Леннокса-Гасто).

*Дорослі.* Лікування розпочинати з добору дози шляхом прийому 25-50 мг на ніч протягом тижня. Були повідомлення про нижчі початкові дози, однак вони не вивчалися систематично. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 25-50 мг і приймати її за 2 прийоми. При доборі дози необхідно керуватися терапевтичним ефектом. У деяких хворих ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу.

Під час клінічних досліджень з додаткової терапії мінімальна ефективна доза становила 200 мг. Зазвичай підтримуюча доза становить від 200 до 400 мг на добу і застосовується у 2 прийоми.

Зазначені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих хворих, включаючи пацієнтів літнього віку, за умови відсутності у них захворювань нирок.

*Діти віком від 2 років.* Рекомендована загальна добова доза топірамату для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла на добу, розподілена на 2 прийоми. Лікування розпочинати з добору дози шляхом прийому 25 мг (або менше, беручи за основу дозування 1-3 мг/кг маси тіла на добу) на ніч протягом тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 1-3 мг/кг маси тіла на добу і застосовувати її у 2 прийоми до досягнення терапевтичного ефекту. При доборі дози слід керуватися терапевтичним ефектом.

У ході досліджень добре зарекомендувала себе доза по 30 мг/кг маси тіла на добу.

### Мігрень

*Дорослі.* Рекомендована добова доза топірамату для профілактики нападів мігрені становить 100 мг, розподілена на 2 прийоми. Добір дози слід розпочинати з прийому 25 мг ввечері протягом 1 тижня. У подальшому дозу збільшувати на 25 мг на добу з інтервалом 1 тиждень після кожного підвищення дози. Якщо пацієнт погано переносить зазначений режим добору дози, можна застосувати менш значне збільшення дози або більш тривалі інтервали між збільшенням.

У деяких пацієнтів позитивний результат досягається при добовій дозі топірамату 50 мг. Під час клінічних досліджень пацієнти отримували добові дози топірамату до 200 мг на добу. Таке дозування може бути ефективним для деяких пацієнтів, однак рекомендовано призначати його з обережністю з метою попередження підвищення частоти виникнення побічних реакцій.

*Діти.* Топірамат не рекомендовано для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних з безпеки та ефективності.

Загальні рекомендації з дозування топірамату для особливих груп пацієнтів.

*Порушення функції нирок.* З огляду на те, що плазматичний і нирковий кліренс топірамату знижені у пацієнтів з порушеною функцією нирок ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв), таким хворим топірамат слід призначати з обережністю. Пацієнтам з відомою порушеною функцією нирок може знадобитися більше часу для досягнення стійкого стану після прийому кожної дози. Рекомендується половина звичайної початкової і підтримуючої дози.

Топірамат видаляється з плазми крові під час гемодіалізу, тому пацієнтам з останньою стадією ниркової недостатності рекомендовано призначати додаткову дозу топірамату, що становить приблизно половину добової дози, у ті дні, коли пацієнт перебуває на гемодіалізі. Додаткову дозу слід розподілити на 2 прийоми і застосовувати на початку та після завершення процедури гемодіалізу. Додаткову дозу можна змінювати залежно від характеристик обладнання для гемодіалізу, що використовується.

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам, які мають порушення функції печінки від помірного до тяжкого ступеня, топірамат слід призначати з обережністю, зважаючи на знижений кліренс топірамату.

*Пацієнти літнього віку.* Для лікування пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібне, якщо вони не мають порушень функції нирок.

*Діти.*

*Монотерапія епілепсії.* Застосовувати дітям віком від 6 років.

*Додаткова терапія (парціальні напади з або без вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади або напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто).* Застосовувати дітям віком від 2 років.

*Мігрень.* Топірамат не рекомендовано для лікування чи профілактики мігрені у дітей через недостатність даних з безпеки і ефективності.

### **Передозування.**

*Симптоми:* судоми, сонливість, порушення мовлення, затуманення зору, диплопія, порушення мислення, порушення координації, летаргія, ступор, артеріальна гіпотензія, біль у животі, збудження, запаморочення, депресія. У більшості випадків клінічні прояви не є тяжкими, але були зареєстровані летальні випадки внаслідок передозування при призначенні кількох лікарських засобів, включаючи топірамат. Передозування топіраматом може спричинити тяжкий метаболічний ацидоз.

*Лікування.* При гострому передозуванні топіраматом, якщо прийом внутрішньо відбувся нещодавно, слід одразу промити шлунок або викликати блювання. Було встановлено, що активоване вугілля адсорбує топірамат. При необхідності слід проводити симптоматичну терапію. Ефективним шляхом виведення топірамату з організму є гемодіаліз. Пацієнтам рекомендується збільшити об'єм вживання рідини.

*Побічні реакції.* Найчастішими небажаними реакціями були: анорексія, зниження апетиту, брадикардія, депресія, порушення мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, пірестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезії, сонливість, тремор, диплопія, помутніння зору, діарея, нудота, підвищена втомлюваність, дратівливість і зменшення маси тіла.

*Інфекції та інвазії:* назофарингіт.

*З боку крові і лімфатичної системи:* анемія, еозинофілія, лейкопенія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія, нейтропенія.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, алергічний набряк, набряк кон'юнктиви.

*З боку метаболізму:* анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, підвищення апетиту, метаболічний ацидоз, полідипсія (патологічна спрага), гіперхлоремічний ацидоз.

*З боку нервової системи та психіки:* запаморочення, парестезія, сонливість, амнезія, порушення відчуття рівноваги, когнітивні порушення, судоми, порушення координації, зменшення концентрації уваги, дизартрія, зміна смакових відчуттів (дисгевзія), гіпестезія, інтенційний тремор, летаргія, погіршення пам'яті, зниження розумової діяльності, ністагм, погіршення психомоторних функцій, седативний ефект, тремор, агевзія (втрата смакової чутливості), афазія, аура, відчуття печіння, мозочковий синдром, незграбність, комплексні парціальні судоми, знижений рівень свідомості, постуральне запаморочення, слинотеча, дизестезія, дисграфія, дискінезія, дисфазія, дистонія, відчуття «бігання мурашок по тілу», великий судомний напад, іперсомнія, гіпогевзія, гіпокінезія, периферична нейропатія, порушення відчуття запахів, порушення сну, пресинкопе, психомоторна іперактивність, повторюваність мови, сенсорні порушення, втрата чутливості, розлади мовлення, ступор, синкопе, дефект поля зору, акінезія, аносія (втрата нюху), розлад циркадного ритму сну, есенційний тремор, гіперестезія, гіпосмія, відсутність ефекту на стимули, апраксія, депресія, порушення поведінки, агресивність, збудження, злість, тривожність, брадифренія, сплутаність свідомості, депресивний настрій, дезорієнтація, порушення експресивної мови, безсоння, зміни настрою, перепади настрою, емоційна лабільність, апатія, плаксивість, порушення концентрації уваги, дисфемія, раннє ранкове пробудження, піднесений настрій, ейфорія, емоційне сплюснення, галюцинації, слухові галюцинації, візуальні галюцинації, первинне безсоння, порушення спонтанного мовлення, зниження лібідо, байдужість, втрата лібідо, інтрасомнічний розлад, панічні напади, панічні реакції, параноя, персеверація, психотичні розлади, порушення здатності до читання, труднощі у навчанні, неспокійний стан, розлади сну, суїцидальне мислення, спроба самогубства, порушення мислення, відчуття безнадії, гіпоманія, манія, панічний розлад.

*З боку органів зору:* диплопія, нечіткість зору, порушення зору, блефароспазм, сужість в оці, підвищена слезотеча, розширення зіниці (мідріаз), міопія, фотопсія, скотома, зниження гостроти зору, порушення акомодатії, зміна візуального сприйняття глибини, амбліопія, короткочасна сліпота, однібічна сліпота, набряк повік, глаукома, нічна сліпота, пресбіопія, миготлива скотома, аномальні відчуття в оці, закритокутова глаукома, розлад руху ока, макулопатія.

*З боку органів слуху і вестибулярного апарату:* біль у вухах, дзвін у вухах, вертиго, глухота, нейросенсорна втрата слуху, однібічна глухота, дискомфортні відчуття в усі, погіршення слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* брадикардія, пальпітація, синусова брадикардія, припливи жару, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, феномен Рейно.

*З боку дихальної системи:* диспное, носова кровотеча, закладеність носа, ринорея, дисфонія, задишка при фізичному напруженні, гіперсекреція навколоносових синусів.

*З боку травної системи:* діарея, нудота, дискомфорт у животі, біль у животі, біль у верхній частині живота, запор, сухість у роті, диспепсія, гастрит, парестезія у ротовій порожнині, дискомфорт у шлунку, блювання, біль у нижній частині живота, абдомінальна чутливість, неприємний запах із рота, дискомфорт в епігастральній ділянці, метеоризм, гастроєзофагеальний рефлюкс, кровоточивість ясен, глосалгія, гіпестезія у порожнині рота, біль у ротовій порожнині, панкреатит, підвищена секреція слини.

*З боку гепатобіліарної системи:* гепатит, печінкова недостатність, підвищений рівень печінкових ферментів.

*З боку шкіри:* алопеція, свербіж, висипання, ангідроз, алергічний дерматит, еритема, гіпестезія обличчя, генералізований свербіж, зміна кольору шкіри, набряк обличчя, кропив'янка, макулярні висипання, зміна запаху шкіри, локалізована кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, періорбітальний набряк, синдром Лайєлла.

*З боку скелетно-м'язової системи:* артралгія, спазми м'язів, сіпання м'язів, слабкість м'язів, біль у м'язах грудної клітки, міалгія, біль у боці, набрякання суглобів, втомлюваність м'язів, ригідність скелетних м'язів, відчуття дискомфорту у кінцівках.

*З боку сечовидільної системи:* дизурія, нефролітіаз, полакіурія, камені у сечі, гематурія, нетримання сечі, біль при сечовипусканні, ниркова коліка, біль у нирках, камені у сечовивідних шляхах, ацидоз ниркових каналців.

*З боку репродуктивної системи і молочних залоз:* еректильна/статева дисфункція.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, астенія, нездужання, дратівливість, гарячка, відчуття сп'яніння, гіпертермія, грипоподібний стан, холодні кінцівки, млявість, спрага, кальциноз, набряк обличчя.

*Дослідження:* зменшення/збільшення маси тіла, наявність кристалів у сечі, порушення тандемної ходи, зменшення кількості лейкоцитів, зниження рівня бікарбонатів у крові.

*Діти.* Побічні реакції, що спостерігалися у дітей частіше (з частотою  $u \geq 2$  рази), ніж у дорослих: зниження апетиту, підвищення апетиту, гіперхлоремічний ацидоз, гіпокаліємія, розлади поведінки, агресія, апатія, первинне безсоння, суїцидальні думки, порушення концентрації уваги, летаргія, порушення циркадного ритму, погіршення сну, посилення сльозовиділення, синусова брадикардія, незвичні відчуття, порушення ходи.

Небажані реакції, що спостерігалися лише у дітей: еозинофілія, психомоторна гіперактивність, вертиго, блювання, гіпертермія, пірексія і труднощі з навчанням.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг або 50 мг, або 100 мг № 10х3 у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Заявник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Місцезнаходження виробника/заявника та його адреса провадження діяльності.**  
Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.