

## **Склад**

*діюча речовина:* топірамат;

1 таблетка містить топірамату 100 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; крохмаль прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); коповідон; тальк; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

*покриття для нанесення оболонки Opadry II Yellow (Топіромакс 100):* спирт полівініловий, поліетиленгліколь, хіноліновий жовтий (Е 104), тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 100 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.

## **Фармакодинаміка**

Топірамат належить до класу сульфаматзаміщених моносахаридів. Точний механізм протисудомної та профілактичної дії проти мігрені топірамату невідомий. Виявлено три фармакологічні властивості топірамату, які можуть бути пов'язані з його протиепілептичною ефективністю. Топірамат блокує натрієві канали і пригнічує виникнення повторних потенціалів дії на тлі тривалої деполяризації мембрани нейрона. Топірамат підвищує частоту активації ГАБАА-рецепторів g-амінобутиратом (ГАБА), а також збільшує здатність ГАБА індукувати потік іонів хлору в нейрони, що свідчить про властивість топірамату посилювати 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, які модулюють ГАБАА-рецептори.

Топірамат може модулювати бензодіазепін-нечутливий підтип ГАБАА-рецепторів внаслідок суттєвих відмінностей у протиепілептичних властивостях топірамату і

бензодіазепінів. Топірамат перешкоджає здатності каїнату активувати підтип каїнат/АМПК ( $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-пропіонова кислота) глутаматних рецепторів, але не має явного впливу на активність N-метил-D-аспартату (NMDA) серед 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 ацетазоламіді – відомому інгібітору вугільної ангідрази, тому ця активність топірамату не вважається основним компонентом його протиепілептичної активності.

## **Фармакокінетика**

Фармакокінетичний профіль топірамату порівняно з іншими протиепілептичними засобами характеризується тривалим періодом напіввиведення, лінійним характером фармакокінетики, переважно нирковим кліренсом, відсутністю суттєвого зв'язування з білками крові та відсутністю клінічно значущих активних метаболітів. Топірамат не є потужним індуктором ферментів, які метаболізують лікарські засоби, його можна застосовувати незалежно від прийому їжі, немає необхідності у моніторингу концентрації топірамату у плазмі крові. Відомо, що клінічні дослідження не показали достовірного зв'язку між концентраціями у плазмі крові та ефективністю або побічними реакціями.

*Всмоктування.* Топірамат всмоктується швидко та ефективно. При пероральному застосуванні 100 мг топірамату здоровим добровольцям середня пікова концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) 1,5 мкг/мл досягалася протягом 2-3 годин ( $T_{max}$ ). Після перорального застосування топірамату з радіоактивною міткою та оцінки радіоактивності сечі було встановлено, що середній рівень всмоктування пероральної дози 100 мг  $^{14}C$ -топірамату становить щонайменше 81 %. Їжа не має клінічно важливого впливу на біодоступність топірамату.

*Розподіл.* З білками плазми крові зв'язується 13-17 % топірамату. Показано, що ділянка зі слабкою здатністю зв'язуватися із топіраматом в/на еритроцитах досягає порога насичення при концентраціях у плазмі крові понад 4 мкг/мл. Об'єм розподілу змінюється обернено пропорційно до дози. Після одноразового прийому дози від 100 до 1200 мг значення середнього уявного об'єму розподілу становить 0,80-0,55 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; дана різниця не є клінічно важливою.

*Виведення.* Основним шляхом виведення незміненого топірамату (щонайменше 81 % від дози) і його метаболітів у людини є нирки. Близько 66 % дози 14С-топірамату виділяється у незміненому вигляді із сечею протягом 4 днів. При застосуванні 50 мг та 100 мг топірамату 2 рази на добу середній нирковий кліренс становить близько 18 мл/хв та 17 мл/хв відповідно, що свідчить про канальцеву реабсорбцію топірамату у нирках. Ці дані узгоджуються з результатами досліджень на щурах, яким топірамат застосовували одночасно з пробенецидом та спостерігали суттєве підвищення ниркового кліренсу топірамату. Після перорального застосування плазмовий кліренс препарату становить 20-30 мл/хв.

*Лінійність.* Топірамат має низьку міжсуб'єктну варіабельність концентрацій у плазмі крові, тому його фармакокінетичні властивості є передбачуваними. Фармакокінетика топірамату є лінійною, плазмовий кліренс залишається постійним, а площа під кривою «концентрація-час» збільшується дозопропорційно після застосування доз у діапазоні від 100 мг до 400 мг здоровим добровольцям. У пацієнтів з нормальною функцією нирок рівноважна концентрація у плазмі крові досягається протягом 4-8 днів. Значення  $C_{max}$  після багаторазового перорального застосування 100 мг топірамату 2 рази на добу здоровим добровольцям становить 6,76 мкг/мл. Після багаторазового прийому доз по 50 і 100 мг 2 рази на добу середній період напіввиведення топірамату з плазми крові становить приблизно 21 годину.

Одночасне застосування з іншими протиепілептичними лікарськими засобами. Багаторазове застосування топірамату у дозах від 100 до 400 мг 2 рази на добу одночасно з фенітоїном або карбамазепіном демонструє дозопропорційне зростання концентрації топірамату у плазмі крові.

*Порушення функції нирок.* У хворих з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок плазмовий та нирковий кліренс топірамату знижується ( $CL_{CR} \leq 70$  мл/хв). Як наслідок, для заданої дози препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок очікуються вищі рівноважні концентрації топірамату у плазмі крові порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Пацієнтам з відомими порушеннями функцій нирок може знадобитися більше часу для досягнення рівноважних концентрацій після прийому кожної дози. Пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок рекомендується половина від звичайної початкової та підтримуючої доз. Топірамат ефективно виводиться з плазми крові шляхом гемодіалізу. Подовжений час гемодіалізу може спричинити зниження концентрації топірамату нижче рівня, необхідного для підтримання протисудомного ефекту. Для уникнення швидких знижень концентрації топірамату у плазмі крові під час гемодіалізу може потребуватися додаткова доза. При доборі дози слід враховувати:

- тривалість діалізного періоду;
- швидкість кліренсу діалізної системи, що використовується;
- значення ниркового кліренсу топірамату у пацієнта, який перебуває на діалізі.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів з порушеннями функцій печінки від середнього до тяжкого ступеня кліренс топірамату знижується в середньому до 26 %. Тому пацієнтам з порушеннями функції печінки топірамат слід застосовувати з обережністю.

*Пацієнти літнього віку.* 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 в дорослих, виявлені при вивченні додаткової терапії, мають лінійний характер із дозозалежним кліренсом та сталими рівнями концентрації у плазмі крові, що підвищуються пропорційно до дози. Однак діти мають вищий рівень кліренсу та короткий період напіввиведення. Отже, рівні концентрації топірамату у плазмі крові для одних і тих же доз у міліграмах на 1 кг маси тіла можуть бути нижчими для дітей порівняно з такими у дорослих. Як і у дорослих, протиепілептичні лікарські засоби, які індукують печінкові ферменти, зменшують стабільні рівні концентрації топірамату у плазмі крові.

## **Показання**

- монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами;
- додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними епілептичними нападами з або без вторинно генералізованих нападів, або з первинно генералізованими тоніко-клонічними нападами та лікування при нападах, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто;
- профілактика нападів мігрені у дорослих після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування;
- топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують високоефективні методи контрацепції.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

### *Вплив Топіромаксу на інші протиепілептичні препарати.*

Одночасний прийом Топіромаксу та інших протиепілептичних препаратів (фенітоїну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, фенобарбіталу, примідону) не впливає на значення їх сталих концентрацій у плазмі крові, за винятком окремих хворих, у яких одночасний прийом Топіромаксу і фенітоїну може спричинити підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Це може бути пов'язано з пригніченням специфічної поліморфної ізоформи ферменту (CYP2C19). 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 з епілепсією показало, що додавання топірамату до ламотриджину не впливає на показник сталої концентрації ламотриджину у плазмі крові при дозах топірамату від 100 до 400 мг на добу. Крім того, не було виявлено змін у показниках 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, які метаболізуються цим ферментом (наприклад з діазепамом, іміпраміном, моклобемідом, прогуанілом, омепразолом).

### *Вплив інших протиепілептичних препаратів на Топіромакс.*

Фенітоїн і карбамазепін знижують концентрації топірамату у плазмі крові. Додавання (або відміна) фенітоїну або карбамазепіну до лікування Топіромаксом може вимагати 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 і, відповідно, не потребує зміни доз Топіромаксу.

Вплив фенобарбіталу і примідону на концентрацію топірамату не досліджували.

<i>ПЕП, що додається</i>	<i>Концентрація ПЕП</i>	<i>Концентрація Топіромаксу</i>
--------------------------	-------------------------	---------------------------------

Фенітоїн	« (**)	-
Карбамазепін	«	-
Вальпроєва кислота	«	«
Ламотриджин	«	«
Фенобарбітал	«	НД
Примідон	«	НД

« = відсутність впливу (зміна  $\leq 15\%$ );

\*\* = підвищення концентрації в окремих пацієнтів;

- = зниження концентрації у плазмі крові;

НД = не досліджувалися;

ПЕП = протиепілептичний препарат.

Інші лікарські взаємодії.

*Дигоксин.* При призначенні (або відміні) Топіромаксу пацієнтам, які приймають дигоксин, особливу увагу необхідно приділяти регулярному моніторингу концентрації дигоксину у сироватці крові.

*Засоби, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС).* Наслідки одночасного застосування топірамаму з алкоголем або іншими речовинами, що пригнічують функції ЦНС, не вивчали. Не рекомендується приймати Топіромакс одночасно з вживанням алкоголю і препаратами, які спричиняють пригнічення функції ЦНС.

*Препарати звіробою (Hypericum perforatum).* При одночасному застосуванні топірамаму і препаратів звіробою існує імовірність виникнення ризику зменшення плазмових концентрацій топірамаму і відповідно – зниження ефективності. Але клінічних досліджень цієї потенційної взаємодії не проводили.

*Пероральні контрацептиви.* При застосуванні комбінованих пероральних контрацептивів, які містять норетиндрон (1 мг) та етинілестрадіол (35 мг), топірамаму у дозах 50-800 мг на добу суттєво не впливав на ефективність норетиндрону і в дозах 50-200 мг на добу – на ефективність етинілестрадіолу. Дози топірамаму 200-800 мг на добу (у хворих на епілепсію) призводили до дозозалежного зменшення концентрації етинілестрадіолу. Суттєве дозозалежне зниження ефективності етинілестрадіолу спостерігалось при дозуванні топірамаму 200, 400 та 800 мг на добу (18 %, 21% та 30% відповідно) при одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти. Клінічна значущість наведених

змін невідома. Ризик зниження ефективності контрацептивів і посилення проривних кровотеч слід враховувати у пацієток, які застосовують пероральні контрацептиви разом із Топіромаксом. Слід попередити пацієток про необхідність повідомляти про будь-які зміни у тривалості та характері кровотеч. Навіть при відсутності проривних кровотеч ефективність контрацептивів може бути знижена.

*Препарати літію.* Відомо, що у здорових добровольців спостерігалось зниження (до 18 %) AUC літію під час одночасного застосування топірамаму у дозі 200 мг на добу. У пацієнтів із біполярними розладами фармакокінетика літію залишалася незмінною під час одночасного лікування топірамамом у дозах 200 мг на добу, тоді як при застосуванні топірамаму у дозах 600 мг на добу спостерігалось збільшення AUC літію до 26 %. Рекомендується проводити моніторинг рівня літію при одночасному застосуванні з топірамамом.

*Рисперидон.* При одночасному застосуванні з топірамамом у зростаючих дозах 100, 250 та 400 мг на добу спостерігалось зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) рисперидону, призначеного у дозах 1-6 мг на добу, до 16% та 33 % для дозувань 250 і 400 мг топірамаму на добу відповідно. Однак відмінності в AUC для загальних активних метаболітів при застосуванні тільки рисперидону або у комбінації з топірамамом не є 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 топірамаму. Після доповнення топірамаму (250-400 мг на добу) до терапії рисперидоном (1-6 мг на добу) спостерігалось підвищення частоти проявів побічних реакцій порівняно з періодом лікування до включення топірамаму (90% і 54 % відповідно). Найчастішими побічними реакціями після включення топірамаму до лікування рисперидоном були: сонливість, парестезії і нудота.

*Гідрохлоротіазид.* При одночасному прийомі топірамаму та гідрохлоротіазиду відбувається збільшення максимальної концентрації (C<sub>max</sub>) топірамаму на 27 % та площі під кривою концентрації (AUC) топірамаму на 29 %. Призначення гідрохлоротіазиду пацієнтам, які приймають топірамаму, може вимагати коригування дози топірамаму. Фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду не піддавалися значним змінам при супутній терапії топірамамом. Дослідження показали зниження рівня калію у сироватці крові при застосуванні топірамаму або гідрохлоротіазиду, яке було суттєвішим при застосуванні топірамаму та гідрохлоротіазиду у комбінації.

При одночасному призначенні пацієнтам Топіромаксу і таких препаратів, як метформін, піоглітазон необхідно приділяти значну увагу ретельному дослідженню їхнього діабетичного статусу.

#### *Метформін.*

У дослідженні взаємодії у здорових добровольців оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій метформіну та топіраамату у плазмі крові при монотерапії метформіном та одночасному застосуванні метформіну та топіраамату. Результати дослідження показали, що середні значення  $C_{max}$  та  $AUC_{0-12h}$  метформіну збільшувалися на 18 % та 25 % відповідно, тоді як середнє значення  $CL/F$  зменшувалося на 20 % при застосуванні метформіну одночасно з топірааматом. Топіраамат не впливав на  $t_{max}$  метформіну. Клінічне значення впливу топіраамату на фармакокінетику метформіну невідоме. При пероральному застосуванні кліренс топіраамату з плазми крові знижується при одночасному застосуванні з метформіном. Рівень зміни кліренсу невідомий. Клінічне значення впливу метформіну на фармакокінетику топіраамату невідоме.

У випадках призначення або відміни Топіромаксу пацієнтам, які лікуються метформіном, слід регулярно контролювати їх діабетичний статус.

#### *Піоглітазон.*

У дослідженні взаємодії у здорових добровольців оцінювали фармакокінетику рівноважних концентрацій топіраамату та піоглітазону у плазмі крові при монотерапії піоглітазоном та одночасному застосуванні піоглітазону та топіраамату. Спостерігалось зниження  $AUC_{t,ss}$  піоглітазону на 15% без змін  $C_{max,ss}$ . Результат не є статистично значущим. Крім того, спостерігалось зниження  $C_{max,ss}$  та  $AUC_{t,ss}$  активного гідроксиметаболіту на 13% та 16% відповідно та зниження  $C_{max,ss}$  та  $AUC_{t,ss}$  активного кетометаболіту на 60%. Клінічне значення цих результатів не встановлене. При одночасному призначенні пацієнтам Топіромаксу та піоглітазону необхідно регулярно контролювати їх діабетичний статус.

*Глібурид.* У хворих на цукровий діабет II типу при супутньому застосуванні глібуриду (5 мг на добу) і топіраамату (150 мг на добу) спостерігається зниження  $AUC_{24}$  глібуриду на 25 %. Системний вплив активних метаболітів 4-транс-гідроксиглібуриду і 3-цис-гідроксиглібуриду також знижується на 13 % і 15 % відповідно. При супутній терапії глібуридом не спостерігався вплив на сталі показники фармакокінетичних параметрів топіраамату. При одночасному призначенні пацієнтам топіраамату і глібуриду необхідно приділяти особливу увагу ретельному дослідженню діабетичного статусу цих пацієнтів.



*Інші види взаємодій.*

*Лікарські засоби, що сприяють розвитку нефролітіазу.*

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

*Вальпроева кислота.* Одночасне застосування топірамату разом з вальпроєвою кислотою спричиняло гіперамоніємію з або без енцефалопатії у пацієнтів, які добре переносили монотерапію зазначеними препаратами. У більшості випадків симптоми зникали після припинення прийому одного з препаратів. Зазначена побічна дія не пов'язана із фармакокінетичною взаємодією. Зв'язок розвитку гіперамоніємії з монотерапією топіраматом або з одночасним застосуванням інших протиепілептичних препаратів не встановлений. Повідомляли про випадки гіпотермії, визначеної як мимовільне зниження температури тіла до  $< 35$  оС, асоційованої з одночасним застосуванням вальпроєвої кислоти і топірамату як з гіперамоніємією, так і без неї. Ця побічна реакція у пацієнтів, які застосовують топірамат та вальпроєву кислоту одночасно, може виникнути як на початку лікування топіраматом, так і після збільшення добової дози.

*Варфарин.* Повідомлялося про зниження протромбінового часу/міжнародного нормованого відношення (ПТЧ/МНВ) у пацієнтів, які отримували топірамат у поєднанні з варфарином. Тому МНВ слід ретельно контролювати у пацієнтів, які одночасно отримували топірамат та варфарин.

*Інші дослідження лікарської взаємодії.*

При одночасному призначенні амітриптиліну концентрація його не змінюється, однак на 20 % збільшується  $C_{max}$  та AUC для метаболіту нортриптиліну. Концентрація топірамату при цьому не досліджувалась.

*Дигідроерготамін (перорально і підшкірно).* Відсутні зміни  $C_{max}$  і AUC дигідроерготаміну і топірамату.

При застосуванні галоперидолу  $C_{max}$  та AUC не змінювалися, при цьому на 31 % збільшувалась AUC для метаболіту і не досліджувалась концентрація топірамату.

При призначенні топірамату у дозі 50 мг і пропранололу 40 мг та 80 мг  $C_{max}$  та AUC пропранололу не змінювались; на 17 % збільшувалась  $C_{max}$  для 4-ОН-пропранололу; на 9 % та 16 % збільшувалась  $C_{max}$  і на 9 % та 17 %

збільшувалась AUC топірамату.

*Суматриптан (перорально та підшкірно).* Відсутні зміни C<sub>max</sub> та AUC суматриптану, концентрація топірамату при цьому не досліджувалась.

*Пізотифен.* Відсутні зміни C<sub>max</sub> та AUC пізотифену та топірамату.

При призначенні *дилтіазему* – на 25% зменшувалась AUC для дилтіазему та на 18 % зменшувалась концентрація дезацетилтіазему. Відсутні зміни C<sub>max</sub> та AUC N-диметилдилтіазему; при цьому на 20 % збільшується AUC топірамату.

Застосування *венлафаксину* – відсутні зміни C<sub>max</sub> та AUC венлафаксину і топірамату.

*Флунаризин.* При призначенні дози топірамату 50 мг на 16 % збільшується AUC флунаризину, при цьому відсутні зміни C<sub>max</sub> та AUC топірамату. AUC флунаризину збільшується на 14 % у пацієнтів, які отримують лише флунаризин. Зростання впливу, можливо, пов'язано з його накопиченням у період досягнення стабільного стану.

### **Особливості застосування**

При необхідності швидкої відміни топірамату рекомендовано клінічне спостереження за станом пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для додаткової інформації).

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, у деяких пацієнтів може спостерігатися зростання частоти нападів або поява нових типів нападів при застосуванні топірамату. Ці явища можуть бути наслідком передозування, зниження концентрацій у плазмі крові протиепілептичних препаратів, які застосовують одночасно, прогресування захворювання чи парадоксальним ефектом.

Достатня гідратація є дуже важливою при застосуванні топірамату для зниження ризику розвитку нефролітіазу. Вживання достатньої кількості рідини до та під час фізичних навантажень або впливу високих температур може зменшити ризик температурозалежних побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

*Олігогідроз.*

Повідомляли про випадки олігогідрозу (зменшення потовиділення) та ангідрозу, асоційовані із застосуванням топірамату. Зменшення потовиділення та гіпертермія (підвищення температури тіла) можуть виникати головним чином у маленьких дітей, які піддаються впливу високих температур навколишнього

середовища.

### *Розлади настрою/депресія.*

Повідомляли про підвищення частоти випадків розладів настрою та депресії під час лікування топірамоматом.

### *Суїцид/суїцидальні думки.*

Повідомляли про випадки появи суїцидальних думок та суїцидальної поведінки у пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Відомо, що метааналіз плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів показав невелике підвищення ризику суїцидальних думок та поведінки. Механізм розвитку цього явища невідомий, наявні дані не виключають можливості підвищення ризику у зв'язку з застосуванням топірамаму.

Тому рекомендовано відстежувати ознаки суїцидальних думок та поведінки пацієнтів з призначенням відповідного лікування. Пацієнтам (та особам, які їх доглядають) слід звертатися за консультацією до лікаря при першій появі суїцидальних думок та поведінки.

### *Нефролітіаз.*

Деякі пацієнти, особливо зі схильністю до нефролітіазу, можуть мати підвищений ризик утворення каменів у нирках і появи пов'язаних із цим симптомів, таких як ниркова коліка, нирковий біль або біль у боці. Факторами ризику розвитку нефролітіазу є утворення каменів у минулому, нефролітіаз у сімейному анамнезі, гіперкальціурія. Жоден із цих факторів ризику не може достатньою мірою передбачати виникнення каменів під час прийому топірамаму. Крім того, ризик додатково підвищується у пацієнтів, які приймають супутні препарати, що сприяють розвитку нефролітіазу.

### *Порушення функцій нирок.*

Пацієнтам з порушеннями функції нирок ( $CLCR \leq 70$  мл/хв) топірамаму слід призначати з обережністю з огляду на те, що плазмовий та нирковий кліренси топірамаму знижені у таких пацієнтів. Пацієнтам з відомим порушенням функції нирок може знадобитися більше часу для досягнення стану рівноважних концентрацій після прийому кожної дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### *Порушення функцій печінки.*

Пацієнтам із порушеннями функції печінки Топіромакс слід призначати з обережністю внаслідок можливості зниження кліренсу топірамату.

*Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома.*

При застосуванні топірамату повідомляли про випадки синдрому гострої міопії, асоційованої із вторинною закритокутовою глаукомою. Симптоми включають різке зниження гостроти зору та/або біль у оці. Офтальмологічний огляд може виявити міопію, зменшення глибини передньої камери ока, гіперемію (почервоніння очей) та підвищений внутрішньоочний тиск. Також може спостерігатися мідріаз. Описаний синдром може бути пов'язаний із супрациліарним випотом, що спричиняє зсув кристалика та райдужної оболонки і розвиток вторинної закритокутової глаукоми. Як правило, симптоми виникали протягом першого місяця лікування 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 щонайшвидшу відміну топірамату та вжиття відповідних заходів для зниження внутрішньоочного тиску.

Підвищений внутрішньоочний тиск будь-якої етіології при відсутності відповідного лікування може призвести до серйозних ускладнень, включаючи постійну втрату зору.

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

*Дефекти поля зору.*

У пацієнтів, які отримували лікування топіраматом, спостерігались дефекти поля зору, що не залежали від підвищеного внутрішньоочного тиску. Повідомляли, що під час клінічних досліджень більшість таких випадків мала зворотний характер і зникла після припинення лікування. При появі візуальних дефектів у будь-який час протягом терапії слід розглянути необхідність відміни препарату.

*Метаболічний ацидоз.*

При застосуванні топірамату може виникати гіперхлоремічний, не пов'язаний із дефіцитом аніонів, метаболічний ацидоз (тобто зниження концентрації бікарбонатів у плазмі крові нижче норми при відсутності респіраторного алкалозу). Зниження концентрації бікарбонатів у сироватці крові є наслідком пригнічення топіраматом карбоангідрази у нирках. У більшості випадків зниження концентрації бікарбонатів відбувається на початку прийому препарату, хоча даний ефект може виявитися у будь-який час протягом лікування

топірамом. Рівень зниження концентрації, як правило, невеликий або помірний (у середньому на 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 вплив топірамаму на зниження концентрації бікарбонатів.

Хронічний метаболічний ацидоз підвищує ризик утворення ниркових каменів та потенційно може призвести до виникнення остеопенії.

У дітей хронічний метаболічний ацидоз може призвести до уповільнення росту. Вплив топірамаму на ускладнення, пов'язані з кістковою тканиною, систематично не досліджувався ні у дітей, ні у дорослих пацієнтів.

Залежно від основного захворювання, при лікуванні топірамом рекомендується здійснювати відповідні дослідження, включаючи рівень бікарбонатів у сироватці крові. У разі наявності симптомів або ознак (наприклад дихання Куссмауля, задишка, анорексія, нудота, блювання, надмірна втомлюваність, тахікардія або аритмія), що вказують на метаболічний ацидоз, рекомендується дослідження рівня бікарбонатів у сироватці крові. При виникненні та прогресуванні метаболічного ацидозу рекомендується зменшити дозу або припинити застосування топірамаму (шляхом зниження дози).

Пацієнтам з факторами ризику появи метаболічного ацидозу топірамаму слід призначати з обережністю.

#### *Порушення когнітивних функцій.*

Когнітивні порушення при епілепсії зумовлені багатьма факторами і можуть бути пов'язані з основною причиною захворювання, безпосередньо епілепсією або протиепілептичним лікуванням. У літературних джерелах є повідомлення про випадки погіршення когнітивних функцій у дорослих, які отримували лікування топірамом, що вимагали зниження дози або відміну лікування препаратом. Однак існуючі дані досліджень впливу топірамаму на когнітивні функції у дітей є недостатніми, зв'язок потребує подальшого вивчення.

*Особливості дієти.* Якщо у пацієнта під час застосування Топіромаксу зменшується маса тіла, може бути рекомендована підтримуюча дієта або посилене харчування.

*Препарат містить лактозу, тому не рекомендований пацієнтам з недостатністю лактази, галактоземією або синдромом порушення всмоктування глюкози або галактози.*

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

Топіромакс має незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Топіромакс діє на центральну нервову систему і може спричинити виникнення сонливості, запаморочення та інші подібні симптоми. Він також може викликати зорові порушення та/або помутніння зору. Зазначені побічні ефекти досить слабо або помірно виражені, але можуть бути потенційно небезпечними для пацієнтів, які керують автомобілем, або для тих, хто працює з технікою, особливо у випадку, коли хворий ще не має індивідуального досвіду застосування препарату.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

*Вагітність.* Ризик пов'язаний з епілепсією та застосуванням протиепілептичних лікарських засобів. Жінкам репродуктивного віку необхідно проконсультуватися з фахівцем. При плануванні вагітності слід переглянути необхідність лікування протиепілептичними лікарськими засобами. Жінкам, які отримують протиепілептичні засоби, слід уникати раптового припинення лікування, оскільки це може призвести до загострення нападів та спричинити серйозні наслідки як для жінки, так і для дитини в утробі матері. При можливості слід віддавати перевагу монотерапії, оскільки при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами ризик виникнення вроджених вад вищий.

Топірамаат мав тератогенну активність у мишей, щурів та кролів. У щурів топірамаат проникає через плацентарний бар'єр.

Дані реєстру вагітностей Великої Британії та Північноамериканського реєстру вагітностей та протиепілептичних лікарських засобів (NAAED) вказують на підвищений ризик вроджених вад розвитку (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія та аномалії різних систем організму) у немовлят при монотерапії топірамаатом у I триместрі вагітності.

Дані реєстру вагітностей свідчать, що новонароджені, чиї матері застосовували топірамаат як монотерапію, мають:

- підвищений ризик розвитку вроджених вад (черепно-лицьові дефекти, зокрема вроджене розщеплення губи/піднебіння, гіпоспадія та аномалії різних систем організму) внаслідок застосування топірамату під час I триместру вагітності. Дані щодо вагітностей Північноамериканського реєстру протиепілептичних лікарських засобів (NAAED) вказують на майже у 3 рази вищу частоту випадків виникнення вад розвитку порівняно з контрольною групою, яка не приймала протиепілептичних препаратів. Крім того, дані інших досліджень вказують на підвищення ризику тератогенних ефектів при комбінованій терапії протиепілептичними препаратами порівняно їх застосуванням як монотерапії;
- збільшення частоти випадків народження дітей з малою масою (<2500 грамів) порівняно з контрольною групою.
- збільшення частоти випадків затримки внутрішньоутробного росту плода (SGA; визначають при масі тіла новонародженого нижче 10-го перцентилю з поправкою на гестаційний вік та стратифікацією за статтю). Віддалені наслідки SGA немовлят не встановлені.

Жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати високоефективні методи контрацепції та розглянути альтернативні методи лікування.

*Призначення при епілепсії.* Жінкам репродуктивного віку рекомендовано розглянути альтернативні методи лікування. При лікуванні топіраматом жінкам репродуктивного віку слід використовувати високоефективні методи контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У період вагітності Топіромакс слід призначати лише після докладного інформування жінки про відомі ризики неконтрольованої епілепсії для вагітності та можливий вплив лікарського засобу на плід. При плануванні вагітності слід проконсультуватися з лікарем з метою повторної оцінки лікування, а також розглянути інші методи лікування. Необхідне ретельне допологове спостереження у разі прийому Топіромаксу протягом I триместру вагітності.

*Призначення для профілактики мігрені.* Топірамат протипоказаний для профілактики мігрені у жінок у період вагітності та у жінок репродуктивного віку, якщо вони не застосовують високоефективні методи контрацепції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Протипоказання»).

*Годування груддю.* Відомо, що під час досліджень на тваринах було виявлено виділення топірамату у грудне молоко. Екскрецію топірамату у грудне молоко людини не вивчали під час контрольованих досліджень. Обмежені спостереження припускають, що топірамат проникає у грудне молоко у значних

кількостях. Оскільки більшість лікарських засобів проникає у грудне молоко, необхідно вирішити питання про доцільність припинення годування груддю або припинення прийому препарату, враховуючи ступінь його важливості для матері.

*Фертильність.* Дослідження на тваринах не виявили шкідливого впливу топірамату на фертильність. Вплив топірамату на фертильність людини не встановлений.

### **Спосіб застосування та дози**

Як у дорослих, так і у дітей лікування слід починати з мінімальної дози, у подальшому поступово добираючи ефективну дозу. Дозу препарату та рівень її підвищення слід підбирати відповідно до ефекту лікування. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі.

Моніторинг концентрації топірамату у плазмі крові не є необхідним для оптимізації лікування препаратом. У рідкісних випадках для досягнення оптимального клінічного ефекту лікування супровідна терапія фенітоїном з топіраматом може потребувати коригування дози фенітоїну. Додавання або відміна фенітоїну або карбамазепіну під час супровідної терапії топіраматом може потребувати коригування дози препарату.

Протиепілептичні препарати, включаючи топірамат, слід відмінити поступово, щоб звести до мінімуму можливість виникнення нападів і підвищення частоти нападів незалежно від наявності випадків нападів або епілепсії в анамнезі.

Добові дози знижувати на 50-100 мг з тижневим інтервалом у дорослих хворих на епілепсію та на 25-50 мг у дорослих, які одержували топірамат у дозах до 100 мг на добу для профілактики мігрені. Дітям відміну топірамату проводити поступово протягом 2-8 тижнів.

*Епілепсія.*

*Моноterapia.*

Застосування монотерапії топіраматом необхідно базувати на спостереженнях за проявами судомних нападів при відміні супровідної терапії протиепілептичними засобами. Якщо з міркувань безпеки немає необхідності у терміновій відміні супутніх протиепілептичних засобів, рекомендується послідовне зменшення їх дози приблизно на одну третину від попередньої дози протягом 2 тижнів. Після припинення прийому лікарських засобів з властивостями індукторів ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських засобів, рівні топірамату збільшуються. Стан здоров'я хворого може вимагати зменшення доз топірамату.



*Дорослі.* Підбір дози слід розпочинати з прийому 25 мг топірамату на ніч протягом тижня. У подальшому дозу можна збільшувати на 25-50 мг з тижневим або двотижневим інтервалом та приймати її за два прийоми. Якщо пацієнт не встигає пристосуватися до збільшення дози, можна застосувати менш значні збільшення дози або більші інтервали між збільшеннями. При доборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю.

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

*Діти віком від 6 років.*

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

Рекомендований рівень початкової цільової дози Топіромаксу при монотерапії у дітей віком від 6 років становить 100 мг на добу залежно від клінічної відповіді (близько 2 мг/кг маси тіла на добу для дітей віком 6-16 років). У разі необхідності застосування менших доз слід приймати інші препарати топірамату з можливістю такого дозування.

*Додаткова терапія епілепсії (парціальні напади з наявністю або відсутністю вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто).*

*Дорослі.* Лікування починається з добору дози шляхом прийому 25-50 мг препарату на ніч протягом тижня. У подальшому з тижневим або двотижневим інтервалом дозу можна збільшувати на 25-50 мг і розділяти її на 2 прийоми. При доборі дози необхідно керуватися терапевтичним ефектом. У деяких пацієнтів ефект може бути досягнутий при прийомі препарату 1 раз на добу.

Мінімальна ефективна доза – 200 мг. Підтримуюча доза становить від 200 до 400 мг на добу, приймати за два прийоми.

Наведені рекомендації щодо дозування можуть бути придатними для всіх дорослих пацієнтів, включаючи людей літнього віку, за умови відсутності у них захворювань нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

*Діти віком від 2 років.*

Рекомендована добова доза Топіромаксу для додаткової терапії становить у середньому 5-9 мг/кг маси тіла, розподілена на 2 прийоми. Лікування починати 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 та приймати її за два прийоми до досягнення терапевтичного ефекту. При доборі дози слід керуватися терапевтичним ефектом. Відомо, що у клінічних дослідженнях добре зарекомендувала себе доза 30 мг/кг маси тіла на добу.

*Мігрень.*

*Дорослі.*

Для профілактики нападів мігрені у дорослих рекомендована добова доза топірамату становить 100 мг, розподілена на 2 прийоми. Слід розпочинати з прийому 25 мг ввечері протягом тижня. У подальшому дозу збільшувати на 25 мг на добу з інтервалом в тиждень після кожного підвищення дози. Можна застосувати менш значне збільшення дози або триваліші інтервали між збільшеннями, якщо пацієнт погано переносить зазначений режим добору дози.

У деяких пацієнтів позитивний результат досягається при добовій дозі топірамату 50 мг. Відомо, що у клінічних дослідженнях пацієнти отримували добові дози топірамату до 200 мг на добу.

Таке дозування може бути ефективним для деяких пацієнтів, однак рекомендується призначати його з обережністю внаслідок запобігання підвищення частоти виникнення побічних ефектів. При підборі дози слід керуватися терапевтичною ефективністю.

*Загальні рекомендації дозування Топіромаксу для особливих груп пацієнтів.*

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів із порушеннями функції нирок ( $CLCR \leq 70$  мл/хв) топірамат слід призначати з обережністю, оскільки плазмовий і нирковий кліренс топірамату у таких пацієнтів знижений. Таким пацієнтам необхідно більше часу для досягнення стабілізації стану після прийому кожної дози. Рекомендується половина звичайної початкової та підтримуючої дози.

Топірамат виводиться з плазми крові при гемодіалізі. Пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності у дні проведення гемодіалізу рекомендовано застосовувати додаткову дозу топірамату, яка становить приблизно половину добової дози. Додаткову дозу слід розподілити на 2 прийоми і застосувати перед початком процедури гемодіалізу і після завершення процедури. Додаткова доза може варіювати залежно від характеристик обладнання для проведення гемодіалізу, яке використовується.

*Порушення функції печінки.* Пацієнтам з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки топірамат слід призначати з обережністю, зважаючи на знижений кліренс топірамату.

*Пацієнти літнього віку.* Для лікування пацієнтів літнього віку немає необхідності у корекції дози при відсутності у них порушень функції нирок.

## **Діти**

*Моноterapia епілепсії.* Застосовувати дітям від 6 років.

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

Топірамат не рекомендований для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

## **Передозування**

*Симптоми:* судоми, сонливість, порушення мовлення та зору, диплопія, порушення мислення, порушення координації, летаргія, ступор, артеріальна гіпотензія, біль у животі, ажитація, запаморочення та депресія. У більшості випадків клінічні прояви не були тяжкими, але були зареєстровані летальні випадки внаслідок передозування при застосуванні у комбінації кількох лікарських засобів, включаючи топірамат.

Передозування топірамату може спричиняти тяжкий метаболічний ацидоз (див. «Особливості застосування»).

*Лікування.* При гострому передозуванні, якщо нещодавно до цього хворий приймав їжу, слід одразу промити шлунок або викликати блювання, прийняти активоване вугілля. При необхідності проводити симптоматичну терапію. Ефективним шляхом виведення топірамату з організму є гемодіаліз. Пацієнтам рекомендується адекватне збільшення об'єму вживаної рідини.

## Побічні реакції

Найчастішими побічними реакціями є анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, гіпестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла.

За частотою небажані реакції класифіковані таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) та невідомо (не може бути встановлено з доступних даних).

*Інфекції та інвазії:* дуже часто – назофарингіт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* часто – анемія; нечасто – еозинофілія, лейкопенія, лімфаденопатія, тромбоцитопенія; рідко – нейтропенія.

*З боку імунної системи:* часто – гіперчутливість; невідомо – алергічний набряк, набряк кон'юнктиви.

*Порушення метаболізму і харчування:* часто – анорексія, зниження апетиту; нечасто – гіпокаліємія, збільшення маси тіла, метаболічний ацидоз, підвищення апетиту, полідипсія (патологічна жага); рідко – гіперхлоремічний ацидоз.

*Психічні порушення:* дуже часто – депресія; часто – брадифренія, безсоння, порушення експресивного мовлення, тривожність, сплутаність свідомості, дезорієнтація, агресія, порушення настрою, схвильованість, перепади настрою, депресивний настрій, злість, незвична поведінка; нечасто – суїцидальні думки, спроба самогубства, галюцинації, психотичні порушення, слухові галюцинації, зорові галюцинації, апатія, порушення спонтанного мовлення, порушення сну, афективна лабільність, зниження лібідо, неспокій, плач, дисфемія, ейфоричний настрій, параноя, персеверація, панічна атака, плаксивість, порушення здатності читати, первинне безсоння, сплющення емоційного афекту, незвичне мислення, втрата лібідо, байдужість, інтрасомнічний розлад, відволікання, ранне пробудження, панічні реакції, піднесений настрій; рідко – манія, розлади панічного типу, відчуття відчаю, гіпоманія; невідомо – аноргазмія, порушення сексуального збудження, зниження відчуття оргазму.

*З боку нервової системи:* дуже часто – запаморочення, парестезії, сонливість; часто – порушення концентрації уваги, порушення пам'яті, амнезія, когнітивні розлади, порушення розумової діяльності, розлади психомоторних функцій, конвульсії, порушення координації, тремор, летаргія, гіпестезія, ністагм,

дисгевзія, порушення рівноваги, дизартрія, інтенційний тремор, седація; нечасто – пригнічення свідомості, великий епілептичний напад, дефект поля зору, комплексні парціальні напади, порушення мовлення, психомоторна гіперактивність, синкопе, сенсорні порушення, слинотеча, гіперсомнія, афазія, повторюваність мовлення, гіпокінезія, дискінезія, постуральне запаморочення, погана якість сну, відчуття печіння, порушення чутливості, паросмія, мозочковий синдром, дизестезія, гіпогевзія, ступор, незграбність, аура, агезія, дисграфія, дисфазія, периферична нейропатія, пресинкопе, дистонія, відчуття «повзання мурашок»; рідко – апраксія, порушення циркадного ритму сну, гіперестезія, гіпосмія, аносмія, есенціальний тремор, акінезія, відсутність реакції на подразники.

*З боку органів зору:* часто – диплопія, затуманення зору, розлади зору; нечасто – зниження гостроти зору, скотома, гостра міопія, незвичні відчуття в очах, сухість очей, фотофобія, блефароспазм, посилення слезовиділення, фотопсія, мідріаз, пресбіопія; рідко – одностороння сліпота, короткочасна сліпота, глаукома, порушення акомодатії, змінене візуальне сприйняття глибини, мерехтлива скотома, набряк повік, нічна сліпота, амбліопія; невідомо – закритокутова глаукома, макулопатія, розлади руху очей, набряк кон'юктиви, увеїт.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* часто – вертиго, тиніт, біль у вухах; нечасто – глухота, одностороння глухота, нейросенсорна глухота, відчуття дискомфорту у вухах, порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* нечасто – брадикардія, синусова брадикардія, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія; рідко – феномен Рейно.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* часто – диспное, епістаксис, закладеність носа, ринорея, кашель; нечасто – диспное при фізичному навантаженні, параназальна синусова гіперсекреція, дисфонія.

*З боку травного тракту:* дуже часто – нудота, діарея; часто – блювання, закреп, біль у верхній частині живота, диспепсія, біль у животі, сухість у роті, відчуття дискомфорту у шлунку, парестезія слизової оболонки порожнини рота, гастрит, дискомфорт у животі; нечасто – панкреатит, метеоризм, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, біль у нижній частині живота, гіпестезія слизової оболонки порожнини рота, кровоточивість ясен, здуття живота, відчуття дискомфорту в епігастрії, біль при пальпації живота, гіперсекреція слини, біль у порожнині рота, запах з рота, глосодинія.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – гепатит, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* часто – алопеція, свербіж, висипання; нечасто – ангідроз, гіпестезія обличчя, кропив'янка, еритема, генералізований свербіж, макулярні висипання, знебарвлення шкіри, алергічний дерматит, набряк обличчя; рідко – синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, незвичний запах шкіри, періорбітальний набряк, локалізована кропив'янка; невідомо – токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – артралгія, м'язові спазми, міалгія, м'язові посмикування, м'язова слабкість, м'язово-скелетний біль у грудній клітці; нечасто – набряк суглобів, м'язово-скелетна скутість, біль у боці, м'язова втомлюваність; рідко – відчуття дискомфорту у кінцівках.

*З боку сечовивідної системи:* часто – дизурія, нефролітіаз, часте сечовипускання (полакіурія); нечасто – конкременти у сечі, гематурія, нетримання сечі, інконтиненція, позиви до сечовипускання, ниркова коліка, нирковий біль; рідко – камені у сечовивідних шляхах, нирковоканальцевий ацидоз.

*З боку репродуктивної системи:* нечасто – еректильна дисфункція, статева дисфункція.

*Загальні порушення:* дуже часто – підвищена втомлюваність; часто – пірексія, астенія, роздратованість, розлади ходи, незвичні відчуття, нездужання; нечасто – гіпертермія, відчуття спраги, грипоподібний стан, млявість, похолодіння кінцівок, відчуття сп'яніння, відчуття тривожності; рідко – набряк обличчя, кальциноз; дуже рідко – генералізований набряк.

*Дослідження:* дуже часто – зменшення маси тіла; часто – збільшення маси тіла; нечасто – наявність кристалів у сечі, аномальний результат тесту «тандем-хода», знижена кількість лейкоцитів, збільшення рівня печінкових ферментів; рідко – зниження рівня бікарбонату у крові.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній пачці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

ТОВ «Фарма Старт».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).