

Состав

действующее вещество: topiramate;

1 капсула содержит топирамата 50 мг;

вспомогательные вещества: сахароза, повидон, целлюлозы ацетат, желатин, вода очищенная, сорбитан монолаурат, натрия лаурилсульфат, титана диоксид (E 171), раствор глазури шеллака в этаноле, железа оксид черный (E172), спирт бутиловый, спирт изопропиловый, пропиленгликоль, аммония гидроксид.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства:

капсулы по 50 мг: твердые желатиновые капсулы размером № 0, состоящие из непрозрачного корпуса белого цвета с надписью «50 mg» и прозрачной крышечки с надписью «ТОР». Содержимое капсул - гранулы белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Другие противоэпилептические средства. Топирамат. Код АТХ N03A X11.

Фармакодинамика

Топирамат относится к классу сульфаматзамещенных моносахаридов. Точный механизм, по которому топирамат оказывает противосудорожное и профилактическое действие против мигрени, неизвестно.

Электрофизиологические и биохимические исследования на культурах нейронов обнаружили три свойства, которые могут быть связаны с противоэпилептической эффективностью топирамата.

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает частоту активации Габай-рецепторов g-аминобутиратом (ГАБА), а также увеличивает способность ГАБА индуцировать поток ионов хлора в нейроны, что свидетельствует о свойстве топирамата усиливать активность этого ингибиторного нейротрансмиттера. Это действие не блокируется флумазенилом, антагонистом бензодиазепа. К тому же, топирамат не

увеличивает продолжительности времени, когда ионные каналы открыты, что отличает топирамат от барбитуратов, которые модулируют Габай-рецепторы.

Топирамат может модулировать нечувствителен к бензодиазепину подтип Габай-рецепторов вследствие существенных различий в противосудорожных свойствах топирамата и бензодиазепинов. Топирамат препятствует способности каинатом активировать подтип каинат / АМПК (α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) глутаматных рецепторов, но не имеет явного влияния на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) среди подтипа NMDA рецепторов. Эти эффекты топирамата являются зависимыми от концентрации в плазме крови в пределах от 1 мкмоль до 200 мкмоль, минимальная активность в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этот фармакологический эффект топирамата значительно уступает соответствующему показателю ацетазоламида - известному ингибитора карбоангидразы, поэтому эта активность топирамата нельзя считать основным компонентом его противосудорожного действия.

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль топирамата по сравнению с другими противосудорожными лекарственными средствами, характеризуется длительным периодом полувыведения крови, линейностью фармакокинетики, преимущественно почечным клиренсом, отсутствием существенного связывания с белками и отсутствием клинически значимых активных метаболитов.

Топирамат не является мощным индуктором ферментов, которые метаболизируются лекарственные средства, его можно применять независимо от приема пищи, рутинный мониторинг концентраций топирамата в плазме крови не нужен. Клинические исследования не показали достоверной связи между концентрациями в плазме крови и эффективностью или побочными реакциями.

Всасывания. Топирамат быстро всасывается и эффективно. При пероральном применении 100 мг топирамата здоровым добровольцам средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) 1,5 мкг / мл достигалась в течение 2-3 часов (t_{max}). После перорального применения топирамата с радиоактивной меткой и оценки радиоактивности мочи было установлено, что средний уровень всасывания пероральной дозы 100 мг ^{14}C -топирамата составляет не менее 81%. Еда не имеет клинически важного влияния на биодоступность топирамата.

Распределение. С белками плазмы крови связывается 13-17% топирамата. Показано, что участок со слабой способностью связываться с топираматом в / на

эритроцитах достигает порога насыщения при концентрациях в плазме крови более 4 мкг / мл. Объем распределения меняется обратно пропорционально дозе. После однократного приема дозы от 100 до 1200 мг значение среднего воображаемого объема распределения составляет 0,80-0,55 л / кг. Величина объема распределения зависит от пола: у женщин она составляет примерно 50% от значений, наблюдаемых у мужчин, связывают с более высоким содержанием жировой ткани в организме женщин; такая разница не является клинически важной.

Метаболизм. У здоровых добровольцев топирамат обычно не подвергается метаболизму (~ 20%). Но у пациентов, получающих терапию противэпилептическими препаратами с известными свойствами индуцировать ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышался до 50%. Из плазмы крови, мочи и фекалий человека были выделены и идентифицированы 6 метаболитов, образованных путем гидроксилирования, гидролиза и глюкуронизации. Каждый из этих метаболитов составлял менее 3% от общей радиоактивности мочи после применения ^{14}C -топирамата. Исследование двух метаболитов, сохранили большинство структуры топирамата, показали, что они проявляют небольшой или совсем не проявляют противосудорожного эффекта.

Вывод. Основным путем выведения неизмененного топирамата (не менее 81% от дозы) и его метаболитов у человека есть почки. Около 66% дозы ^{14}C -топирамата выводится в неизмененном виде с мочой в течение 4 дней. При применении 50 мг и 100 мг топирамата 2 раза в сутки средний почечный клиренс составляет около 18 мл / мин и 17 мл / мин соответственно, что свидетельствует о канальцевую реабсорбцию топирамата в почках. Эти данные согласуются с результатами исследований на крысах, которым топирамат применяли одновременно с пробенецидом и наблюдали существенное повышение почечного клиренса топирамата. После перорального применения плазменный клиренс составляет 20-30 мл / мин.

Линейность. Топирамат имеет низкую межсубъектную вариабельность концентраций в плазме крови, поэтому его фармакокинетические свойства являются предсказуемыми. Фармакокинетика топирамата является линейной, клиренс остается постоянным, а площадь под кривой «концентрация-время» увеличивается дозопропорционно после применения доз в диапазоне от 100 мг до 400 мг здоровым добровольцам. У пациентов с нормальной функцией почек равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 4-8 дней. Значение максимальной концентрации после многократного перорального применения 100 мг топирамата 2 раза в сутки здоровым добровольцам составляет 6,76 мкг / мл. После многократного приема доз по 50 и 100 мг 2 раза

в сутки средний период полувыведения топирамата из плазмы крови составляет приблизительно 21 час.

Одновременное применение с другими противосудорожными лекарственными средствами. Многократное применение топирамата в дозах от 100 до 400 мг 2 раза в сутки одновременно с фенитоином или карбамазепином демонстрирует дозопропорционный рост концентрации топирамата в плазме крови.

Нарушение функции почек. У больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (CLCR $\leq$ 70 мл / мин). Вследствие этого при применении заданной дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек ожидаются высокие равновесные концентрации топирамата в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Пациентам с известными нарушениями функции почек может потребоваться больше времени для достижения равновесной концентрации после приема каждой дозы. Пациентам с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек рекомендуется половина от обычной начальной и поддерживающей доз.

Топирамат эффективно выводится из плазмы крови путем гемодиализа. Увеличенное время гемодиализа может вызвать снижение концентрации топирамата ниже уровня, необходимого для поддержания противосудорожного эффекта. Во избежание быстрых снижений концентрации топирамата в плазме крови во время гемодиализа может потребоваться дополнительная доза. При подборе дозы следует учитывать: 1) продолжительность диализного периода; 2) скорость клиренса диализной системы, используемой; 3) значение почечного клиренса топирамата у пациента, который находится на диализе.

Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени клиренс топирамата снижается в среднем до 26%. Поэтому пациентам с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста, не имеющих заболеваний почек, клиренс топирамата не меняется.

Дети (до 12 лет). Фармакокинетика топирамата у детей, как и у взрослых, которым применяют Топамакс® как дополнительную терапию, является линейной; клиренс не зависит от дозы, равновесные концентрации в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Однако у детей клиренс выше, а период полувыведения короче. Итак, концентрации топирамата в плазме крови при применении одних и тех же доз в расчете на килограмм массы тела могут быть ниже у детей по сравнению с таковыми у взрослых. Как и у взрослых,

противоэпилептические лекарственные средства, которые индуцируют печеночные ферменты, уменьшают равновесные концентрации топирамата в плазме крови детей.

Показания

В качестве монотерапии для лечения взрослых и детей старше 6 лет с парциальными приступами с или без вторично генерализованных припадков и первично генерализованных тонико-клонических приступов.

Как дополнительная терапия для лечения взрослых и детей старше 2 лет с парциальными приступами с или без вторично генерализованных приступов или первично генерализованных тонико-клонических приступов и лечения приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса - Гасто.

Для профилактики приступов мигрени у взрослых, после тщательной оценки возможностей альтернативного лечения. Топирамат не рекомендуется для лечения острых состояний.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Профилактика мигрени у беременных и женщин репродуктивного возраста, если они не применяют высокоэффективные методы контрацепции.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние Топамакса® на другие противоэпилептические препараты

Сочетание приема Топамакса® с лечением другими противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевой кислотой, фенobarбиталом, примидоном) не влияет на их равновесные концентрации в плазме крови, за исключением отдельных пациентов, у которых одновременное применение Топамакса® и фенитоина может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента (CYP2C19). Таким образом, у каждого пациента, принимающего фенитоин и имеет клинические признаки или симптомы интоксикации, необходимо контролировать уровень фенитоина в плазме крови.

Исследование фармакокинетических взаимодействий у пациентов, больных эпилепсией, показало, что одновременное применение топирамата в дозах от 100 до 400 мг в сутки с ламотриджином не влияет на равновесные концентрации ламотриджина в плазме крови. Кроме того, не было выявлено изменений в равновесных концентрациях топирамата в плазме крови во время или после отмены лечения ламотриджином (средняя доза - 327 мг в сутки).

Топирамат угнетает фермент CYP2C19 и может взаимодействовать с другими веществами, которые метаболизируются этим ферментом (например с диазепамом, имипрамином, моклобемидом, прогуанилом, омепразолом).

Влияние других противоэпилептических препаратов на Топамакс®

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации Топамакса® в плазме крови. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина при лечении Топамаксом® может потребовать изменения доз последнего. Дозу титровать до достижения необходимого терапевтического эффекта. Добавление или отмена вальпроевой кислоты не вызывает терапевтически значимых изменений концентрации Топамакса® в плазме крови и, соответственно, не требует изменения доз Топамакса®.

Результаты указанных взаимодействий приведены в таблице 1.

Таблица 1

ПЭП, добавляется	концентрация ПЭП	концентрация Топамакса®
фенитоин	↔ **	↓
карбамазепин	↔	↓
вальпроевая кислота	↔	↔
ламотриджин	↔	↔
фенобарбитал	↔	НД
примидон	↔	НД

«- отсутствие воздействия (изменение $\leq 15\%$);

** - повышение концентрации в отдельных пациентов;

- - снижение концентрации в плазме крови;

ВС - не исследовали;

ПЭП - противоэпилептическое препарат.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Дигоксин

Во время исследований с применением однократной дозы площадь под кривой «концентрация-время» дигоксина в плазме крови (AUC) при одновременном приеме Топамакса® уменьшалась на 12%. Клиническое значение этого наблюдения не выяснено. При назначении или отмене Топамакса® пациентам, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделять регулярному мониторингу концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Средства, подавляющие функции ЦНС

В рамках клинических исследований одновременное применение Топамакса® с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Не рекомендуется принимать Топамакс® вместе с алкоголем или другими препаратами, угнетающими функции ЦНС.

*Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)*

При одновременном применении топирамата и зверобоя продырявленного существует риск снижения концентрации топирамата в плазме крови и уменьшение его эффективности. Клинические исследования этого взаимодействия не проводились.

Пероральные контрацептивы

В фармакокинетических исследованиях взаимодействия лекарственных средств с участием здоровых добровольцев, применение Топамакса® в качестве монотерапии в дозах 50-200 мг в сутки одновременно с комбинированным пероральным контрацептивом (норэтиндрон 1 мг + этинилэстрадиол 35 мкг) не было ассоциировано со статистически значимыми изменениями средних концентраций (AUC) любого из компонентов приема контрацептива. В другом исследовании применение Топамакса® в дозах 200, 400 или 800 мг в сутки как

дополнительной терапии к лечению вальпроевой кислотой у пациентов с эпилепсией наблюдалось существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола (18%, 21% и 30% соответственно). В обоих исследованиях Топамакс® (при применении в дозах 50-200 мг в сутки здоровым добровольцам и 200-800 мг в сутки больным эпилепсией) не имел существенного влияния на концентрацию норэтиндрона. Хотя при применении доз 200-800 мг в сутки пациентам с эпилепсией наблюдалось дозозависимое снижение концентрации этинилэстрадиола, при применении доз 50-200 мг в сутки здоровым добровольцам существенной дозозависимой изменения концентрации этинилэстрадиола обнаружено не было. Клиническое значение выявленных изменений неизвестно. Следует учитывать риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений у пациенток, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы одновременно с Топамаксом®. Следует предупредить пациенток о необходимости сообщать о любых изменениях в продолжительности и характере кровотечений при приеме эстрогеновмисных контрацептивов. Даже при отсутствии прорывных кровотечений эффективность контрацептивов может быть снижена.

Препараты лития

У здоровых добровольцев наблюдалось снижение (до 18%) AUC лития во время одновременного применения топирамата в дозе 200 мг в сутки. У пациентов с биполярными расстройствами фармакокинетика лития оставалась неизменной во время одновременного лечения топираматом в дозах 200 мг в сутки, тогда как при применении топирамата в дозах 600 мг в сутки наблюдалось увеличение AUC лития до 26%. Рекомендуется контролировать концентрацию лития в плазме при одновременном применении с топираматом.

Рisperидон

Исследование взаимодействия, проводили с применением разовых доз с участием здоровых добровольцев и многократных доз с участием пациентов с биполярными расстройствами, показали схожие результаты. При одновременном применении рisperидона в дозах 1-6 мг в сутки с топираматом в дозах 100, 250 и 400 мг в сутки наблюдалось снижение концентраций рisperидона на 16% и 33% AUC для дозировок 250 и 400 мг соответственно. Однако различия в AUC активного вещества при применении рisperидона в качестве монотерапии и в комбинации с топираматом ни были статистически значимыми. Наблюдались минимальные отклонения фармакокинетики действующего вещества и активных метаболитов (рisperидон и 9-гидроксиперидон) и не наблюдалось изменений фармакокинетики 9-гидроксиперидона. Также не наблюдалось клинически значимых изменений в системной экспозиции активных метаболитов как рisperидона, так

и топирамата. После придания топирамата в дозах 250-400 мг в сутки до лечения рисперидоном в дозах 1-6 мг в сутки наблюдалось повышение частоты побочных реакций (90% и 54% соответственно). Наиболее частыми побочными реакциями после добавления топирамата к лечению рисперидоном были сонливость (27% и 12%), парестезии (22% и 0%) и тошнота (18% и 9% соответственно).

Гидрохлоротиазид

В исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев оценивали фармакокинетику равновесных концентраций гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 часа) и топирамата (96 мг каждые 12:00) при монотерапии и одновременном применении. Результаты исследования показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида показатели C_{max} и AUC топирамата увеличиваются на 27% и 29% соответственно. Клиническое значение этих изменений неизвестно. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать корректировки дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не менялись существенно при сопутствующей терапии топираматом. Клинические лабораторные исследования показали снижение уровня калия в сыворотке крови при применении топирамата или гидрохлоротиазида, которое было более существенным при применении топирамата и гидрохлоротиазида в комбинации.

Метформин

В исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев оценивали фармакокинетику равновесных концентраций метформина и топирамата в плазме крови при монотерапии метформином и одновременном применении метформина и топирамата. Результаты исследования показали, что средние значения C_{max} и AUC_{0-12h} метформина увеличивались на 18% и 25% соответственно, тогда как среднее значение CL / F уменьшалось на 20% при применении метформина одновременно с топираматом. Топирамат не влиял на t_{max} метформина. Клиническое значение влияния топирамата на фармакокинетику метформина неизвестно. При пероральном применении клиренс топирамата из плазмы крови снижается при одновременном применении с метформином. Уровень изменения клиренса неизвестен. Клиническое значение влияния метформина на фармакокинетику топирамата неизвестно.

В случае назначения или отмены Топамакса® пациентам, которые лечатся метформином, следует регулярно контролировать их диабетический статус.

Пиоглитазон

В исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев оценивали фармакокинетику равновесных концентраций топирамата и пиоглитазона в плазме крови при монотерапии пиоглитазоном и одновременном применении пиоглитазона и топирамата. Наблюдалось снижение AUC_т, ss пиоглитазона на 15% без изменений C_{max}, ss. Результат не является статистически значимым. Кроме того, наблюдалось снижение C_{max}, ss и AUC_т, ss активного гидроксиметаболита на 13% и 16% соответственно и снижение C_{max}, ss и AUC_т, ss активного кетометаболита на 60%. Клиническое значение этих результатов не установлено. При одновременном назначении пациентам Топамакса® и пиоглитазона необходимо регулярно контролировать их диабетический статус.

Глибенкламид.

В исследовании взаимодействия у пациентов с сахарным диабетом II типа оценивали фармакокинетику равновесных концентраций глибенкламида в дозе 5 мг в сутки при монотерапии и одновременном применении с топираматом в дозе 150 мг в сутки. Наблюдалось снижение AUC₂₄ глибенкламида на 25% при одновременном применении с топираматом. Системное воздействие активных метаболитов 4-транс-гидроксиглибенкламиду (M1) и 3-цис-гидроксиглибенкламида (M2) снижался на 13% и 15% соответственно. Одновременное лечение глибенкламидом не влияло на равновесные концентрации топирамата.

При одновременном назначении Топамакса® и глибенкламида необходимо регулярно контролировать диабетический статус пациентов.

Другие виды взаимодействий

Лекарственные средства, способствующие развитию нефролитиаза

Одновременное применение Топамакса® и других препаратов, способствующих развитию нефролитиаза, может повышать риск образования конкрементов в почках. Во время лечения Топамаксом® следует избегать применения таких препаратов, поскольку они могут вызвать физиологические изменения, которые приводят к нефролитиазу.

Вальпроевая кислота

Одновременное применение топирамата вместе с вальпроевой кислотой ассоциировано с гипераммониемией с или без энцефалопатии у пациентов, которые хорошо переносили терапию указанными препаратами отдельно. В большинстве случаев симптомы и признаки исчезали после прекращения приема одного из препаратов. Указанная побочная реакция не связана с фармакокинетическим взаимодействием.

Сообщалось о случаях гипотермии (снижение температуры тела до $<35^{\circ}\text{C}$) при одновременном применении вальпроевой кислоты и топирамата, как одновременно с гипераммониемией, так и без нее. Эта побочная реакция у пациентов, применяющих топирамат и вальпроевой кислоты одновременно, может возникнуть как в начале лечения топираматом, так и после повышения суточной дозы.

Варфарин

Сообщалось об уменьшении ПВ / международного нормализованного соотношения (PT / INR) у пациентов, получавших топирамат в комбинации с варфарином. Поэтому следует тщательно контролировать INR у пациентов, которые одновременно получали топирамат и варфарин.

Дополнительные исследования фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств

Для оценки возможных вариантов фармакокинетического взаимодействия топирамата с другими лекарственными средствами были проведены дополнительные клинические исследования. Изменения показателей C_{max} и AUC в результате взаимодействия приведены в таблице 2. В первой колонке лекарственное средство, применяется при сопроводительной терапии. Во второй колонке описаны изменения в концентрации лекарственного средства, применяемого при сопроводительной терапии, при добавлении топирамата. В третьей колонке (концентрация топирамата) указано влияние одновременного применения лекарственного средства на концентрацию топирамата.

Таблица 2

Резюме результатов дополнительных клинических исследований фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств.

ЛС, добавляется	концентрация ЛЗ ^а	концентрация Топамакса® ^а
Амитриптилин	↔ 20% увеличение C_{max} и AUC метаболита нортриптилина	НД

Дигидроэрготамин (Перорально и подкожно)	↔	↔
Галоперидол	↔ 31% увеличение AUC метаболита	НД
Пропранолол	↔ 17% увеличение C _{max} 4-ОН пропранолола (топирамат 50 мг каждые 12 часов)	9% и 16% увеличение C _{max} и 9% и 17% увеличение AUC (пропранолол 40 мг и 80 мг каждые 12 часов соответственно)
Суматриптан (Перорально и подкожно)	↔	НД
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	25% уменьшение AUC дилтиазема и 18% уменьшение DEA, и «для DEM *	20% увеличение AUC
Венлафаксин	↔	↔

Флунаризин	16% увеличение AUC (топирамат 50 мг каждые 12 часов) ^b	↔
------------	--	---

а - Выражена в процентах изменение значения C_{max} в плазме крови или AUC по сравнению с монотерапией.

↔ - отсутствие влияния на C_{max} и AUC (не более 15% от исходных данных).

BC - не исследовались.

* DEA - дезацетилдилтиазем, DEM - N-диметилдилтиазем.

^b - AUC флунаризина выросла на 14% у пациентов, принимавших только флунаризин. Увеличение воздействия может быть связано с его накоплением при достижении состояния равновесных концентраций.

Особенности применения

При необходимости быстрой отмены топирамата рекомендуется клиническое наблюдение за состоянием пациента (см. Дополнительную информацию в разделе «Способ применения и дозы»).

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов возможно учащение приступов или появление новых типов приступов при применении топирамата. Эти явления могут быть следствием передозировки, снижение концентрации в плазме крови противоэпилептических препаратов, применяемых одновременно, проявлением прогрессирования заболевания или парадоксальным эффектом.

Достаточное гидратация очень важна при применении топирамата для снижения риска развития нефролитиаза. Употребление достаточного количества жидкости до и во время физических нагрузок или воздействия высоких температур может снизить риск температурозависимых побочных реакций (см.

Раздел «Побочные реакции»).

Женщины репродуктивного возраста

Топирамат может вызвать пороки развития плода и ограничения роста плода (малый рост для гестационного возраста и низкая масса тела при рождении) при применении беременной женщине. Данные по беременностям Североамериканского реестра противоэпилептических лекарственных средств показали примерно в 3 раза выше распространенность основных врожденных пороков развития (4,3%) при монотерапии топираматом сравнению с референтной группой, не принимала противоэпилептические препараты (1,4%). Кроме того, данные других исследований указывают на то, что по сравнению с монотерапией, существует повышенный риск тератогенных эффектов, связанных с применением противоэпилептических препаратов в комбинированной терапии.

Перед началом лечения топираматом женщине репродуктивного возраста следует провести тестирование на беременность и посоветовать высокоэффективный метод контрацепции (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентка должна быть полностью осведомлена о рисках, связанных с применением топирамата при беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Олигогидроз. Сообщалось о случаях олигогидроз (уменьшение потоотделения), ассоциированные с применением топирамата. Уменьшения потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникать главным образом у маленьких детей, которые подвергаются воздействию высоких температур окружающей среды.

Расстройства настроения / депрессия. Сообщалось о повышении частоты случаев расстройств настроения и депрессии во время лечения топираматом.

Суицид / суицидальные мысли. Сообщалось о случаях появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, лечившихся противоэпилептическими препаратами по нескольким показаниям. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм развития этого явления неизвестен, имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска в связи с применением топирамата.

Во время двойных слепых контролируемых исследований суицидальные побочные реакции (суицидальные мысли, попытки самоубийства и случаи самоубийства) отмечались у 0,5% пациентов, получавших топирамат (46 из 8652

пациентов), и с примерно в 3 раза выше частотой, чем у пациентов, получавших плацебо (0,2%; 8 из 4045 пациентов).

Поэтому рекомендуется отслеживать признаки суицидальных мыслей и поведения у пациентов, которым назначено такое лечение. Пациентам (и лицам, за ними ухаживают) следует обращаться за консультацией к врачу при первом появлении суицидальных мыслей и поведения.

Нефролитиаз. Некоторые пациенты, особенно со склонностью к нефролитиазу, могут иметь повышенный риск образования камней в почках и появления связанных с этим симптомов, таких как почечная колика, почечный боль или боль в боку. Факторами риска развития нефролитиаза является образование камней в прошлом, нефролитиаз в семейном анамнезе, гиперкальциурия (см. «Метаболический ацидоз» ниже). Ни один из этих факторов риска не может в достаточной степени предвидеть возникновение камней во время приема топирамата. Кроме того, риск дополнительно повышается у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, способствующие развитию нефролитиаза.

Нарушение функции почек

Пациентам с нарушением функции почек ($CLCR \leq 70$ мл / мин) топирамат следует назначать с осторожностью ввиду того, что плазменный и почечный клиренс топирамата снижены у таких пациентов. Рекомендации по дозированию у пациентов с известным нарушением функции почек приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Нарушение функций печени. Пациентам с нарушениями функции печени Топамакс® следует назначать с осторожностью в связи с возможностью снижения клиренса топирамата.

Острая миопия и вторичная глаукома. При применении Топамакса® сообщалось о случаях синдрома острой миопии, ассоциированной со вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения и / или боль в глазу. Офтальмологический осмотр может выявить миопией, уменьшение глубины передней камеры глаза, гиперемия (покраснение глаз) и повышенное внутриглазное давление. Также может наблюдаться мидриаз. Описанный синдром может быть связан с супрацилиарного выпотом, что вызывает смещение хрусталика и радужной оболочки и развитие вторичной закрытоугольной глаукомы. Как правило, симптомы возникали в течение первого месяца лечения Топамаксом®. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, что редко наблюдается у пациентов в возрасте до 40 лет, вторичная глаукома, связанная с применением топирамата, наблюдалась как у детей, так и

у взрослых. Лечение предусматривает быстрее отличие Топамакса® и принятия соответствующих мер по снижению внутриглазного давления.

Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии соответствующего лечения может привести к серьезным осложнениям, включая постоянную потерю зрения.

Следует определить, можно ли назначать топирамат пациентам с нарушениями зрения в анамнезе.

Дефекты поля зрения. У пациентов, получавших лечение топираматом, наблюдались дефекты поля зрения, не зависящим от повышенного внутриглазного давления. Во время клинических исследований большинство таких случаев имели обратимый характер и исчезали после прекращения лечения. При появлении визуальных дефектов в любое время в течение терапии следует рассмотреть необходимость отмены препарата.

Метаболический ацидоз. При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (то есть снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови ниже нормы при отсутствии респираторного алкалоза). Снижение концентрации бикарбонатов в сыворотке крови является следствием угнетения топираматом карбоангидразы в почках. В большинстве случаев снижение концентрации бикарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя этот эффект может проявиться в любое время в течение лечения топираматом. Снижение концентрации, как правило, небольшое или умеренное (в среднем на 4 ммоль / л при применении взрослым пациентам в дозе 100 мг в сутки и около 6 мг / кг массы тела в сутки при применении детям). В некоторых случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации ниже уровня 10 ммоль / л. Некоторые заболевания или меры лечения, приводящие к развитию ацидоза (например заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных средств), могут быть дополнительными факторами, усиливающими влияние топирамата на снижение бикарбонатов.

Хронический метаболический ацидоз повышает риск образования почечных камней и потенциально может привести к возникновению остеопении (см. «Нефролитиаз»).

У детей хронический метаболический ацидоз может привести к замедлению роста. Влияние топирамата на осложнения, связанные с костной тканью, систематически не исследовался ни у детей, ни у взрослых пациентов.

В зависимости от основного заболевания, при лечении топираматом рекомендуется осуществлять соответствующие исследования, включая уровень бикарбонатов в сыворотке крови. При наличии симптомов или признаков (таких как дыхание Куссмауля, одышка, анорексия, тошнота, рвота, чрезмерная утомляемость, тахикардия или аритмия), указывающие на метаболический ацидоз, рекомендуется исследование уровня бикарбонатов в сыворотке крови. При возникновении и прогрессировании метаболического ацидоза рекомендуется уменьшить дозу или прекратить применение топирамата (путем снижения дозы).

Пациентам с факторами риска развития метаболического ацидоза топирамат следует назначать с осторожностью.

Нарушение когнитивных функций. Когнитивные нарушения при эпилепсии обусловленные многими факторами и могут быть связаны с основной причиной заболевания, непосредственно эпилепсией или противоэпилептическим лечением. В публикациях есть сообщения о случаях ухудшения когнитивных функций у взрослых, получавших лечение топираматом, что требовали снижения дозы или отмены лечения. Однако имеющиеся данные исследований влияния топирамата на когнитивные функции у детей недостаточны, связь такого влияния с применением препарата требует дальнейшего изучения.

Гиперамонемия и энцефалопатия

Сообщалось о гиперамонемии с энцефалопатией или без нее при лечении топираматом (см. Раздел «Побочные реакции»). Риск развития гиперамонемии при применении топирамата зависит от дозы. О развитии гиперамонемии сообщают чаще, когда топирамат применяют одновременно с вальпроевой кислотой (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам, у которых развивается непонятная вялость или изменения психического состояния, связанные с монотерапией топираматом или дополнительной терапией, рекомендуется рассмотреть вопрос о гиперамониемической энцефалопатии и определения уровня аммиака в крови.

Особенности диеты. Во время лечения топираматом некоторые пациенты могут терять массу тела, поэтому рекомендуется контроль массы тела. При уменьшении массы тела при приеме Топамаксу® следует рассмотреть целесообразность поддерживающей диеты или усиленного питания.

Непереносимость сахарозы. Препарат содержит сахарозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости сахарозы, мальабсорбции

глюкозы-галактозы или недостаточностью сахарозы-изомальтазы не следует принимать Топамакс®.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Топамакс® имеет незначительный или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Топамакс® действует на центральную нервную систему и может вызвать сонливость, головокружение и другие симптомы. Он также может вызвать зрительные нарушения и / или нечеткость зрения. Указанные побочные эффекты могут быть потенциально опасными для пациентов, которые управляют автомобилем или работают с техникой, особенно в том случае, когда пациент еще нет личного опыта применения препарата.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Риск, связанный с эпилепсией и применением противоэпилептических лекарственных средств. Женщинам репродуктивного возраста необходимо проконсультироваться с специалистом. При планировании беременности следует пересмотреть необходимость лечения противоэпилептическими лекарственными средствами. Женщинам, которые получают противоэпилептические средства, следует избегать внезапного прекращения лечения, поскольку это может привести к обострению приступов и вызвать серьезные последствия как для женщины, так и для плода. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку при комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами риск возникновения врожденных пороков выше.

Риск, связанный с применением топирамата. Топирамат продемонстрировал тератогенное влияние на мышей, крыс и кроликов. У крыс топирамат преодолевает плацентарный барьер.

У человека топирамат проникает через плаценту, и подобные концентрации определяются в пуповине и материнской крови.

Данные реестра беременностей свидетельствуют, что новорожденные, чьи матери применяли топирамат в качестве монотерапии, имеют:

- повышенный риск развития врожденных пороков (черепно-лицевые дефекты, в частности врожденное расщепление губы / неба, гипоспадия и аномалии различных систем организма) вследствие применения топирамата при I триместра беременности. Данные по беременностей Североамериканского реестра противоэпилептических лекарственных средств (NAAED) указывают на почти в 3 раза более высокую частоту случаев возникновения пороков развития (4,3%) по сравнению с контрольной группой (1,4%), которая не принимала противоэпилептических препаратов. Кроме того, данные других исследований указывают на повышение риска тератогенных эффектов при комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами по сравнению с их применением в качестве монотерапии. Как сообщается, риск зависит от дозы эффекты наблюдались при применении всех доз. У женщин, получавших топирамат и в которых родился ребенок с врожденными пороками развития, оказывается повышенный риск врожденных пороков развития в последующих беременностях при воздействии топирамата.
- увеличение частоты случаев рождения детей с малой массой тела (<2500 г) по сравнению с контрольной группой.
- увеличение частоты случаев задержки внутриутробного роста плода (SGA; определяют при массе тела новорожденного ниже 10-го перцентиля с поправкой на гестационный возраст и стратификацией по полу).
Отдаленные последствия SGA младенцев не установлены.

Назначение при эпилепсии. Женщинам репродуктивного возраста рекомендуется рассмотреть альтернативные методы лечения. При лечении топираматом женщинам репродуктивного возраста следует использовать высокоэффективные методы контрацепции (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В период беременности Топамакс® следует назначать только после тщательного информирования женщины об известных рисках неконтролируемой эпилепсии для беременности и возможное влияние лекарственного средства на плод. При планировании беременности следует проконсультироваться с врачом с целью повторной оценки лечения, а также рассмотреть другие методы лечения. Необходимо тщательное дородовое наблюдение при приеме Топамакса® течение первого триместра беременности.

Назначение для профилактики мигрени. Топирамат противопоказан для профилактики мигрени у женщин в период беременности и у женщин репродуктивного возраста, если они не применяют высокоэффективные методы контрацепции (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Противопоказания»).

Период кормления грудью

Во время исследований на животных было обнаружено выделение топирамата в грудное молоко. Экскреция топирамата в грудное молоко не изучалось при контролируемых исследованиях. Ограниченные наблюдения предполагают, что топирамат проникает в грудное молоко в больших количествах. Эффекты, которые наблюдались у новорожденных / младенцев, находящихся на грудном вскармливании, включают диарею, сонливость, раздражительность и неадекватное увеличение массы тела.

Поскольку большинство лекарственных средств проникает в грудное молоко, необходимо решить вопрос о целесообразности прекращения кормления грудью или отмены препарата, учитывая степень его важности для матери (см. Раздел «Особенности применения»).

Фертильность

Исследования на животных не выявили вредного воздействия топирамата на фертильность. Влияние топирамата на фертильность человека не установлена.

Способ применения и дозы

Лечение рекомендуется начинать с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Дозу и уровень ее повышения следует подбирать в зависимости от клинического ответа.

Контроль концентраций топирамата в плазме крови не является необходимым для оптимизации лечения Топамаксом®. В редких случаях назначения топирамата как дополнительной терапии при лечении фенитоином может потребовать корректировки дозы фенитоина для достижения оптимального клинического эффекта. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина как дополнительной терапии при лечении Топамаксом® может потребовать корректировки дозы Топамакса®.

Капсулы Топамакс® можно глотать целиком или осторожно открыть капсулу и высыпать ее содержимое на небольшое количество (чайная ложка) мягкой пищи. Лекарственное средство / смесь следует немедленно проглотить НЕ пережевывая. Не следует хранить смесь содержимого капсулы с едой для дальнейшего применения.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Отличие противосудорожных препаратов, включая топираматом, следует осуществлять постепенно с целью минимизации возможности возникновения

приступов или увеличения их частоты независимо от того, имели ли пациенты случаи приступов эпилепсии в анамнезе. Во время клинических исследований суточные дозы уменьшали на 50-100 мг с еженедельным интервалом у взрослых, больных эпилепсией, и на 25-50 мг у взрослых, принимавших топирамат в дозе до 100 мг в сутки с целью профилактики мигрени. В ходе клинических исследований с участием детей отличие топирамата проводили постепенно, по 2-8 недель.

Монотерапия эпилепсии

При отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов с целью перехода на монотерапию топираматом необходимо учитывать возможное влияние этого шага на частоту приступов. Если соображения безопасности не требуют срочной отмены сопутствующего противоэпилептического препарата, рекомендуется постепенное снижение его дозы на 1/3 каждые 2 недели.

При отмене препаратов, являющихся индукторами печеночных ферментов, концентрации топирамата в крови будут расти. В таких ситуациях при наличии клинических показаний дозу Топамакс® можно снизить.

Взрослые

Дозу титровать в зависимости от клинического ответа. Лечение следует начинать с приема 25 мг на ночь в течение 1 недели с последующим увеличением с недельным или двухнедельным интервалом в 25 или 50 мг в сутки (суточную дозу применяют в 2 приема). Если пациент не переносит такой режим титрования дозы, можно увеличить интервалы между повышением дозы или использовать менее значительное увеличение дозы.

Рекомендуемый уровень начальной целевой дозы Топамаксу® при монотерапии у взрослых - от 100 до 200 мг в сутки, в 2 приема. Максимальная рекомендованная доза - 500 мг в сутки, в 2 приема. Некоторые пациенты с рефрактерными формами эпилепсии хорошо переносят монотерапию Топамаксом® в дозе 1000 мг в сутки. Указанные рекомендации относительно дозирования касаются всех взрослых пациентов, включая людей пожилого возраста при отсутствии у них заболеваний почек.

Дети (в возрасте от 6 лет)

Дозу для детей следует титровать в зависимости от клинического ответа. Лечение детей от 6 лет следует начинать с приема 0,5-1 мг / кг на ночь в течение 1 недели с последующим увеличением с недельным или двухнедельным интервалом в 0,5-1 мг / кг в сутки (суточную дозу применяют в 2 приема). Если ребенок не переносит такой режим титрования дозы, можно увеличить

интервалы между повышением дозы или использовать менее значительное увеличение дозы.

Рекомендуемый уровень начальной целевой дозы Топамакса® при монотерапии у детей в возрасте от 6 лет составляет 100 мг в сутки в зависимости от клинического ответа (это около 2 мг / кг массы тела в сутки для детей от 6 до 16 лет).

Дополнительная терапия эпилепсии (парциальные приступы с наличием или отсутствием вторичной генерализации, первичные генерализованные тонико-клонические припадки или припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса - Гасто).

Взрослые

Лечение начинать с приема 25-50 мг на ночь в течение 1 недели. Были сообщения о применении более низких начальных доз, однако они не изучались систематически. В дальнейшем дозу увеличивают с недельным или двухнедельным интервалом в 25-50 мг в сутки (суточную дозу применяют в 2 приема). У некоторых пациентов эффект может быть достигнут при приеме препарата 1 раз в сутки.

Во время клинических исследований применения топирамата как дополнительной терапии минимальная эффективная доза составляла 200 мг. Рекомендуемая доза составляет 200-400 мг в сутки в 2 приема.

Указанные рекомендации относительно дозирования касаются всех взрослых пациентов, включая людей пожилого возраста при отсутствии у них заболеваний почек (см. Раздел «Особенности применения»).

Дети (от 2 лет)

Рекомендуемая общая суточная доза Топамакса® (топирамата) как дополнительной терапии составляет около 5-9 мг / кг массы тела в сутки в 2 приема. Лечение следует начинать с приема 25 мг (или меньше, из расчета 1-3 мг / кг массы тела в сутки) на ночь в течение 1 недели с последующим увеличением с недельным или двухнедельным интервалом в 1-3 мг / кг массы тела в сутки (суточную дозу применяют в 2 приема) до достижения терапевтического эффекта. В ходе клинических исследований изучали дозы до 30 мг / кг массы тела в сутки, которые в целом хорошо переносились.

Мигрень

Взрослые

Рекомендуемая общая суточная доза топирамата для профилактики приступов мигрени составляет 100 мг, разделенных на 2 приема. Лечение следует начинать с приема 25 мг вечером в течение 1 недели с последующим увеличением на 25 мг в сутки с интервалом 1 месяц после каждого повышения дозы. Если пациент не переносит такой режим титрования дозы, можно увеличить интервалы между повышениями дозы.

У некоторых пациентов клинический ответ достигается при применении 50 мг топирамата в сутки. Во время клинических исследований пациенты получали до 200 мг топирамата в сутки. Такая дозировка может быть эффективным для некоторых пациентов, однако рекомендуется назначать с осторожностью с целью предупреждения повышения частоты возникновения побочных реакций.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Учитывая то, что плазменный и почечный клиренс топирамата снижены у пациентов с нарушенной функцией почек ($CLCR \leq 70$ мл / мин), таким пациентам топирамат следует назначать с осторожностью. Пациентам с известным нарушением функции почек может потребоваться больше времени для достижения устойчивого состояния после приема каждой дозы. Рекомендуется половина обычной начальной и поддерживающей дозы (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Топирамат удаляется из плазмы крови во время гемодиализа, поэтому пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности в дни проведения гемодиализа рекомендуется назначать дополнительную дозу Топамакса®, которая составляет примерно половину обычной суточной дозы.

Дополнительную дозу следует разделить на 2 приема и применять в начале и после завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может отличаться в зависимости от характеристик диализной системы, используемой (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени Топамакс® следует назначать с осторожностью, учитывая сниженный клиренс топирамата.

Пациенты пожилого возраста

Для лечения пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется, если они не имеют нарушений функции почек.

Дети

Монотерапия эпилепсии. Применять детям в возрасте от 6 лет.

Дополнительная терапия (парциальные приступы с или без вторичной генерализации, первичные генерализованные тонико-клонические припадки или припадки, ассоциированные с синдромом Леннокса - Гасто). Применять детям в возрасте от 2 лет.

Мигрень. Топамакс® не рекомендуется для лечения или профилактики мигрени у детей из-за недостаточности данных относительно безопасности и эффективности.

Передозировка

Симптомы

Сообщалось о случаях передозировки топираматом. Признаки и симптомы передозировки Топамаксу® включали судороги, сонливость, нарушение речи, нечеткость зрения, диплопию, нарушения мышления, нарушения координации, летаргию, ступор, артериальная гипотензия, боль в животе, ажитации, головокружение и депрессию. В большинстве случаев не было тяжелых клинических последствий, но были зарегистрированы летальные случаи после передозировки с применением комбинации нескольких лекарственных средств, в том числе топирамата.

Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. «Особенности применения»).

Лечение

При острой передозировке топирамата, если с момента приема прошло немного времени, необходимо сразу промыть желудок или спровоцировать рвоту. В ходе исследования *in vitro* было установлено, что активированный уголь адсорбирует топирамат. При необходимости проводить симптоматическую терапию пациентам рекомендуется употреблять много жидкости. Эффективной мерой выведения топирамата из организма является гемодиализ.

Побочные реакции

Профиль безопасности топирамата оценивали по данным базы данных клинических исследований применения топирамата как дополнительной терапии для лечения первично генерализованных тонико-клонических приступов, парциальных припадков, приступов, ассоциированных с синдромом

Леннокса - Гасто, и в виде монотерапии для лечения впервые или недавно диагностированной эпилепсии или профилактики мигрени в 4111 пациентов (3182 получали топирамат и 929 - плацебо), которые принимали участие в 20 двойных слепых исследованиях, и 2847 пациентов, участвовавших в 34 открытых исследованиях. Большинство побочных реакций были легкой и средней степени тяжести. В приведенной ниже таблице 3 перечислены побочные реакции, которые наблюдались в ходе клинических исследований и в постмаркетинговый период. По частоте нежелательные реакции классифицированы следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$) и неизвестно (не может быть установлено из доступных данных).

Наиболее частыми побочными реакциями с частотой появления $> 5\%$ и большей частотой, чем в группе плацебо, в ходе исследований с применением топирамата были: анорексия, снижение аппетита, брадикардия, депрессия, нарушения экспрессивной речи, бессонница, нарушение координации движений, нарушение концентрации внимания, головокружение, дизартрия, извращение вкуса, гипестезия, летаргия, нарушение памяти, нистагм, парестезии, сонливость, тремор, диплопия, нечеткость зрения, диарея, тошнота, усталость, раздражительность и снижение массы тела.

Таблица 3

Система органов / частота	побочные реакции
Инфекции и инвазии	
очень часто	назофарингит *
Со стороны крови и лимфатической системы	
часто	анемия
нечасто	Лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия
редко	нейтропения *
Со стороны иммунной системы	
часто	гиперчувствительность
неизвестно	Аллергический отек *
Со стороны метаболизма	

часто	Анорексия, снижение аппетита
нечасто	Метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия
редко	Гиперхлоремический ацидоз, гиперамонемия * гиперамонемична энцефалопатия *
Со стороны психики	
очень часто	депрессия
часто	Брадифрения, бессонница, нарушения экспрессивной речи, тревожность, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, нарушение настроения, взволнованность, перепады настроения, депрессивное настроение, злость, необычное поведение
нечасто	Суицидальные мысли, попытка самоубийства, галлюцинации, психотические нарушения, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, апатия, нарушение спонтанной речи, нарушение сна, аффективная лабильность, снижение либидо, беспокойство, плач, дисфемия, эйфория, паранойя, персеверация, паническая атака, плаксивость, нарушение способности читать, первичное бессонница, уплощение эмоционального аффекта, необычное мышление, потеря либидо, равнодушие, интрасомнический расстройство, отвлечение, раннее пробуждение, панические реакции, приподнятое настроение
редко	Мания, расстройства панического типа, ощущение отчаяния * гипомания
Со стороны нервной системы	
очень часто	Парестезии, сонливость, головокружение
часто	Нарушение концентрации внимания, нарушения памяти, амнезия, когнитивные расстройства, нарушения умственной деятельности, расстройства психомоторных функций, судороги, нарушение координации, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, дизартрия, интенционный тремор, седация

нечасто	Угнетение сознания, большой эпилептический припадок, дефект поля зрения, комплексные парциальные припадки, нарушение речи, психомоторная гиперактивность, обмороки, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяемость речи, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, плохое качество сна, чувство жжения, нарушение чувствительности, паросмия, мозжечкового синдрома, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агезия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, пресинкопе, дистония, ощущение «ползания мурашек»
редко	Апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, аносмия, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на раздражители
Со стороны органов зрения	
часто	Помутнение зрения, диплопия, расстройства зрения
нечасто	Снижение остроты зрения, скотома, острая миопия * необычные ощущения в глазах *, сухость глаз, фотофобия, блефароспазм, усиление слезоотделения, фотопсия, мидриаз, пресбиопия
редко	Односторонняя слепота, кратковременная слепота, глаукома, нарушение аккомодации, изменено визуальное восприятие глубины, мерцающая скотома, отек век * ночная слепота, амблиопия
неизвестно	Глаукома * макулопатия * расстройства движения глаз *, отек конъюнктивы *, увеит.
Нарушение слуха и вестибулярного аппарата	
часто	Вертиго, тинит, боль в ушах
нечасто	Глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, чувство дискомфорта в ушах, нарушение слуха
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
нечасто	Брадикардия, синусовая брадикардия, пальпитация
Со стороны сосудов	

нечасто	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, гиперемия, приливы
редко	феномен Рейно
респираторные нарушения	
часто	Одышка, эпистаксис, заложенность носа, ринорея, кашель *
нечасто	Одышка при физической нагрузке, параназальных синусовая гиперсекреция, дисфония
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
очень часто	Тошнота, диарея
часто	Рвота, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, ощущение дискомфорта в желудке, парестезии слизистой оболочки полости рта, гастрит, дискомфорт в животе
Со стороны пищеварительной системы	
нечасто	Панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в нижней части живота, гипестезия слизистой оболочки полости рта, кровоточивость десен, вздутие живота, ощущение дискомфорта в эпигастрии, боль при пальпации живота, гиперсекреция слюны, боль в полости рта, запах изо рта, глосодиния
редко	Гепатит, печеночная недостаточность
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
часто	Алоpecia, сыпь, зуд
нечасто	Ангидроз, гипестезия лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулярные высыпания, обесцвечивание кожи, аллергический дерматит, отек лица
редко	Синдром Стивенса - Джонсона *, мультиформная эритема *, необычный запах кожи, периорбитальный отек *, локализованная крапивница
неизвестно	Токсический эпидермальный некролиз *
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	
часто	Артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные подергивания, мышечная слабость, мышечно-скелетные боли в грудной клетке

нечасто	Отек суставов *, мышечно-скелетная скованность, боль в боку, мышечная утомляемость
редко	Ощущение дискомфорта в конечностях *
Со стороны мочевыделительной системы	
часто	Нефролитиаз, поллакиурия, дизурия, нефрокальциноз *
нечасто	Мочевые камни, недержание мочи, гематурия, инконтиненция, позывы к мочеиспусканию, почечная колика, почечный боль
редко	Камни в мочевыводящих путях, нирковоканальцевый ацидоз *
Со стороны репродуктивной системы	
нечасто	Эректильная дисфункция, половая дисфункция
общие нарушения	
очень часто	повышенная утомляемость
часто	Пирексия, астения, раздражительность, расстройства походки, необычные ощущения, недомогание
нечасто	Гипертермия, ощущение жажды, гриппоподобный состояние *, вялость, похолодание конечностей, ощущение опьянения, чувство тревоги
редко	отек лица
Лабораторные показатели	
очень часто	Уменьшение массы тела
часто	Увеличение массы тела *
нечасто	Наличие кристаллов в моче, аномальный результат теста «тандем-ход», снижено количество лейкоцитов, повышение уровня печеночных ферментов
редко	Снижение уровня бикарбонатов в крови
Социальное поведение	
редко	Неспособность к обучению

* Побочные реакции, отмеченные в постмаркетинговом периоде (спонтанные сообщения). Их частоту было вычислено на основе данных клинических исследований.

Врожденные пороки развития и ограничения роста плода (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Особенности профиля безопасности у детей

Побочные реакции, которые наблюдались у детей в ≥ 2 раза чаще, чем у взрослых, в ходе двойных слепых контролируемых исследований: снижение аппетита, повышение аппетита, гиперхлоремический ацидоз, гипокалиемия, расстройства поведения, агрессия, апатия, первичное бессонница, суицидальные мысли, нарушения концентрации внимания, летаргия, нарушение циркадного ритма сна, плохое качество сна, усиление слезоотделения, синусовая брадикардия, необычные ощущения, нарушение походки.

Нежелательные реакции, которые наблюдались лишь у детей в ходе двойных слепых контролируемых исследований: эозинофилия, психомоторная гиперактивность, вертиго, рвота, гипертермия, пирексия и неспособность к обучению.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке с плотно закрытой крышкой для защиты от влаги при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 28 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности с крышкой, защищенной от случайного открывания детьми; по 1 флакону в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Янссен-Силаг С.п.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Виа С. Янссен, 04100 Борго Сан Мишель, Латина, Италия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).