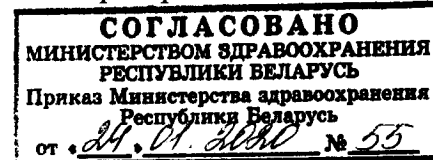


## Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

**Топамакс® (Торатах®)**

(информация для специалистов)

**Международное непатентованное название:** топирамат.**Форма выпуска:** капсулы 15 мг, 25 мг и 50 мг.**Состав**

Активное вещество: топирамат 15 мг, 25 мг или 50 мг.

Вспомогательные вещества: сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная), повидон, целлюлозы ацетат.

Содержание сахарозы в сахарной крупке от 62,5% до 91,5%.

Одна капсула 15 мг содержит от 28,1 мг до 41,2 мг сахарозы.

Одна капсула 25 мг содержит от 46,8 мг до 68,6 мг сахарозы.

Одна капсула 50 мг содержит от 93,7 мг до 137,2 мг сахарозы.

*Состав капсулы:* желатин, вода очищенная, сорбитан монолауреат, натрия лаурилсульфат, титана диоксид (E171), чернила Опакод Черные S-1-17822/23 (в состав входят: раствор глазури шеллака в этаноле, железа оксид черный (E172), н-бутиловый спирт, изопропиловый спирт, пропиленгликоль, аммония гидроксид).**Описание**

Твердые желатиновые капсулы из корпуса белого цвета и прозрачной бесцветной крышечки. На крышечке капсулы имеется надпись "TOP". Содержимое капсул: гранулы белого или почти белого цвета.

Капсулы 15 мг: твердые желатиновые капсулы № 2, на корпусе капсулы имеется надпись "15 mg".Капсулы 25 мг: твердые желатиновые капсулы № 1, на корпусе капсулы имеется надпись "25 mg".Капсулы 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 0, на корпусе капсулы имеется надпись "50 mg".**Фармакотерапевтическая группа:** прочие противосудорожные средства.**Код АТХ:** N03AX11**Фармакологические свойства***Фармакодинамика*

Топирамат является противоэпилептическим препаратом, относящимся к классу сульфамат замещенных моносахаридов.

Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Топирамат повышает активность  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности подтипа каинат/АМПК ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль. Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. По выраженности этого фармакологического эффекта топирамат значительно уступает ацетазоламиду - известному ингибитору угольной ангидразы, поэтому эта активность топирамата не считается основным компонентом его противоэпилептической активности.

#### *Фармакокинетика*

##### *Всасывание*

Топирамат быстро и полностью абсорбируется. После перорального приема дозы 100 мг топирамата здоровыми добровольцами средний пик концентрации в плазме ( $C_{\max}$ ) составляет 1,5 мкг/мл и достигается через 2-3 часа ( $T_{\max}$ ). Степень абсорбции пероральной дозы 100 мг топирамата - не менее 81%. Прием пищи не оказывает значимого эффекта на биодоступность топирамата.

##### *Распределение*

13-17% топирамата связывается с белками плазмы. Объем распределения варьирует обратно пропорционально дозе. Средний видимый объем распределения составляет 0,80 до 0,55 л/кг для разовой дозы от 100 до 1200 мг. Пол пациента оказывает влияние на объем распределения: показатели у женщин на 50% ниже показателей у мужчин. Этот эффект объясняется более высоким процентом содержания жировой ткани в женском организме без клинических последствий.

##### *Метаболизм*

Препарат метаболизируется до 50% у пациентов, получающих сопутствующую противоэпилептическую терапию с известными индукторами ферментов, метаболизирующих препарат. Образуется 6 метаболитов путем гидроксирования, гидролиза и глюкуронизации. Каждый метаболит составляет менее 3% от общей радиоактивности, экскретируемой после приема <sup>14</sup>C-

топирамата. Два метаболита, структурно похожие на топирамат, проявляют противосудорожную активность.

#### *Выведение*

У людей неизменный топирамат и его метаболиты выводятся почками (не менее 81% принятой дозы). Примерно 66%  $^{14}\text{C}$ -топирамата экскретируется с мочой в неизменном виде в течение 4 дней. При двукратном приеме дозы 50 мг или 100 мг топирамата средний почечный клиренс составляет 18 мл/минуту и 17 мл/минуту, соответственно. Установлена почечная канальцевая реабсорбция топирамата. В исследованиях на крысах установлено, что при комбинации топирамата с пробенецидом отмечено значительное увеличение почечного клиренса топирамата. После перорального приема плазменный клиренс топирамата составляет 20-30 мл/минуту.

Фармакокинетика топирамата линейная: плазменный клиренс постоянный, площадь под кривой концентрация-время повышается пропорционально после приема разовых доз 100-400 мг здоровыми добровольцами.

У пациентов с нормальной почечной функцией состояние равновесной концентрации в плазме достигается через 4-8 дней. Среднее значение  $C_{\text{max}}$  после перорального приема здоровыми добровольцами многократных доз по 100 мг 2 раза в день составляет 6,76 мкг/мл. После приема многократных доз 50 мг и 100 мг топирамата 2 раза в день средний период полувыведения из плазмы составляет примерно 21 час.

При одновременном приеме топирамата в дозах от 100 мг до 400 мг два раза в день с фенитоином или карбамазепином отмечается пропорциональное увеличение плазменных концентраций топирамата.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Плазменный и почечный клиренс топирамата снижен у пациентов с нарушенной почечной функцией ( $CL_{\text{CR}} < 70$  мл/минуту), плазменный клиренс снижается у пациентов в конечной стадии заболевания почек. В результате ожидается более высокая равновесная концентрация топирамата в плазме у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией. Топирамат эффективно удаляется из плазмы гемодиализом. Для избегания быстрого падения концентрации топирамата в плазме во время гемодиализа, могут потребоваться дополнительные дозы. Фактическая корректировка должна учитывать 1) продолжительность периода диализа, 2) скорость очищения системы диализа, 3) почечный клиренс топирамата пациента, подвергающегося диализу.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Плазменный клиренс топирамата снижается в среднем на 26% у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

*Пожилые пациенты*

Плазменный клиренс топирамата остается неизменным у пожилых пациентов при отсутствии основного заболевания почек.

*Дети младше 12 лет*

Фармакокинетика топирамата у детей, как и у взрослых, получающих дополнительную терапию, линейная, с клиренсом, не зависящим от дозы, и равновесными плазменными концентрациями, повышающимися пропорционально дозе. У детей более высокий клиренс и более короткий период полувыведения, поэтому плазменные концентрации топирамата в одинаковых дозах в мг/кг могут быть ниже у детей по сравнению со взрослыми. Как и у взрослых, индуцирование печеночных ферментов противоэпилептическими препаратами снижает равновесные концентрации в плазме.

**Показания к применению***Эпилепсия*В качестве средства монотерапии:

начальная терапия у пациентов старше 2 лет с парциальными или первичными генерализованными тонико-клоническими приступами.

В составе комплексной терапии:

у взрослых и детей в возрасте от 2 до 16 лет с парциальными или генерализованными тонико-клоническими приступами, а также у пациентов 2-х и более лет с приступами ассоциированными с синдромом Леннокса-Гасто.

*Мигрень*

Пациентам 12 лет и старше для профилактики головных болей при мигрени.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.

Профилактика мигрени у женщин детородного возраста, не использующих эффективные способы контрацепции.

**Применение при беременности и лактации****Беременность**

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. У крыс топирамат проникал через плацентарный барьер. У людей топирамат проникает через плаценту, и аналогичные концентрации были зарегистрированы в пуповинной и материнской крови.

Специальных контролируемых исследований, в которых Топамакс<sup>®</sup> использовался бы для лечения беременных женщин, не проводилось.

Применение препарата Топамакс<sup>®</sup> во время беременности может вызвать повреждение плода. Данные регистров беременностей показывают, что при *внутриутробном* воздействии топирамата на плод повышается риск развития врожденных пороков развития (например, черепно-лицевых дефектов, таких как «заячья губа»/«волчья пасть», гипоспадии и аномалии развития различных систем организма). Указанные пороки развития были зафиксированы как при монотерапии топираматом, так и при его применении в рамках комбинированной терапии.

Кроме того, регистр беременных и результаты других исследований указывают на то, что риск развития тератогенных эффектов при комбинированном лечении противоэпилептическими препаратами может быть выше, чем при монотерапии. Риск наблюдался при приеме всех доз, и сообщалось, что эффекты зависят от дозы. У женщин, получавших топирамат, у которых был ребенок с врожденным пороком развития, по-видимому, существует повышенный риск развития мальформации при последующих беременностях при приеме топирамата. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противоэпилептических препаратов, включая топирамат. По сравнению с группой пациентов, не принимающих противоэпилептические препараты, данные регистра беременных при монотерапии препаратом Топамакс<sup>®</sup> свидетельствуют об увеличении частоты рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г). Один из регистров беременностей показал увеличение относительного числа младенцев с низкой массой для своего гестационного возраста (НГВ; определяется как масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля с корректировкой по гестационному возрасту и стратификацией по полу), среди младенцев, подвергавшихся воздействию топирамата *внутриутробно*. НГВ наблюдается при применении любых доз с дозозависимым эффектом. Распространенность НГВ больше среди женщин, получавших более высокие дозы топирамата во время беременности. Кроме того, распространенность НГВ среди женщин, которые продолжали применение топирамата в поздних сроках беременности, больше по сравнению с женщинами, которые прекратили его прием до третьего триместра. Долгосрочные последствия НГВ не определены. Причинно-следственная связь для низкого веса при рождении и НГВ не установлена.

Топамакс<sup>®</sup> следует применять во время беременности, только если потенциальная польза от его применения превышает возможный риск для плода. При лечении и консультировании женщин, обладающих детородным потенциалом, лечащий врач должен взвесить соотношение пользы и риска лечения и рассмотреть альтернативные возможности лечения. Если Топамакс<sup>®</sup> используется во время беременности или если пациентка забеременела в период приема

лекарственного препарата Топиракс®, ее следует предупредить о потенциальном риске для плода.

**Лактация**

Топирамат экскретируется с молоком кормящих крыс. Экскреция топирамата в грудном молоке человека не оценивалась в контролируемых исследованиях. Ограниченное число наблюдений за пациентами позволяет предположить, что топирамат экскретируется с грудным молоком у женщин. Сообщалось о диарее и сонливости у грудных детей, чьи матери получают лечение топираматом. Поэтому врач должен принять решение об отказе от грудного вскармливания или прекращении приема препарата, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу приема лекарственного средства для матери.

*Назначение для профилактики мигрени*

Топирамат противопоказан для профилактики мигрени у женщин в период беременности и у женщин репродуктивного возраста, если они не применяют эффективные методы контрацепции (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «Другие лекарственные взаимодействия», «Противопоказания»).

**С осторожностью**

При почечной и печеночной недостаточности, нефроуролитиазе (в т.ч. в прошлом и в семейном анамнезе), гиперкальциурии.

**Способ применения и дозировка**

*Монотерапия эпилепсии*

*Взрослые и дети 10 лет и старше:*

Рекомендуемая доза 400 мг/день, разделенная на 2 приема. Эту дозу рекомендуется достигать посредством титрации согласно схеме (таблица 1):

Таблица 1

	Утренний прием	Вечерний прием
1 неделя	25 мг	25 мг
2 неделя	50 мг	50 мг
3 неделя	75 мг	75 мг
4 неделя	100 мг	100 мг
5 неделя	150 мг	150 мг
6 неделя	200 мг	200 мг

*Дети в возрасте от 2 до 9 лет:*

Величина дозы зависит от веса ребенка. Начальная дозировка в течение первой недели. С учетом переносимости суточная доза может быть увеличена до 50 мг/сутки (по 25 мг два раза в день) в течение второй недели. В дальнейшем, с учетом переносимости, возможно увеличение дозы на 25-50 мг/сутки каждую неделю. Достижение минимальной поддерживающей дозы целесообразно достичь в течение 5-7 недель. Дальнейшее повышение поддерживающей дозы (с учетом переносимости и клинического ответа) может производиться по 25-50 мг/сутки еженедельно. Итоговая суточная доза не должна превышать максимального значения поддерживающей дозы для каждого весового диапазона (таблица 2).

Таблица 2

Вес	Итоговая суточная доза (мг/сутки*)	Итоговая суточная доза (мг/сутки*)
До 11 кг	150	250
12-22 кг	200	250
23-31 кг	200	350
32-38 кг	250	350
Более 38 кг	250	400

\*Разделенные на 2 приема

### ***Дополнительная терапия эпилепсии***

Взрослые (17 лет и старше)

Рекомендуемая дозировка у взрослых с парциальными приступами или с синдромом Леннокса-Гасто от 200 до 400 мг/сутки (в два приема) и 400 мг/сутки (в два приема) при первично-генерализованных тонико-клонических приступах. Начальная доза от 25 до 50 мг/сутки с последующим достижением эффективной дозы прибавлением по 25-50 мг/сутки еженедельно. Титрование с прибавлением 25 мг/сутки каждую неделю может задерживать время достижения эффективной дозы. Дозы, превышающие 400 мг/сутки, не показали улучшения клинического ответа у взрослых с парциальными приступами.

*Дети в возрасте от 2 до 16 лет:*

Рекомендуемая дозировка у пациентов с парциальными приступами, преимущественно генерализованными тонико-клоническими приступами или приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса-Гасто около 5-9 мг/кг/сутки, разделенные на 2 приема. Начальная доза 25 мг/сутки (или меньше в диапазоне 1-3 мг/кг/сутки) в ночной прием в течение первой недели. Дозу рекомендуется увеличивать на 1-3 мг/кг/сутки (в два приема) с интервалом 1 или 2 недели до достижения оптимального клинического ответа. Титрация дозы производится на основании клинического результата. Итоговая суточная доза не должна превышать 400 мг/сутки.

*При профилактике мигрени*

Рекомендуемая доза для пациентов 12 лет и старше с мигренозными головными болями – 100 мг/сутки, разделенная на 2 приема. Рекомендуемая схема титрации представлена в таблице 3.

Таблица 3

	Утренний прием	Вечерний прием
1-я неделя	нет	25 мг
2-я неделя	25 мг	25 мг
3-я неделя	25 мг	50 мг
4-я неделя	50 мг	50 мг

Доза и схема титрации рекомендуется соотносить с клиническими результатами. При необходимости интервалы между каждым повышением дозы могут быть увеличены.

Особые группы пациентов

*Нарушение функции почек*

Учитывая то, что плазменный и почечный клиренс топирамата снижены у пациентов с нарушенной функцией почек ( $CL_{CR} \leq 70$  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 начальной и поддерживающей дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»).

*Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушениями функции печени от умеренной до 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.

*Способ введения*

Топамакс® можно принимать независимо от приема пищи.

Топамакс® доступен в форме капсул для перорального приема.

Капсулы Топамакс® можно проглатывать целиком или осторожно открыть и смешать содержимое с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эта смесь пища/лекарство без разжевывания должна быть принята внутрь незамедлительно. Не следует хранить лекарство, смешанное с пищей, до следующего приема.



**Почечная недостаточность**

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 70 мл/мин) может понадобиться снижение дозы. Рекомендуется применение половины рекомендуемой начальной и поддерживающей дозы.

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

**Печеночная недостаточность**

Пациентам с печеночной недостаточностью топирамат следует применять с осторожностью.

**Побочное действие**

В разделе перечислены побочные реакции, зафиксированные в ходе проведения клинических исследований и в период постмаркетингового применения лекарственного средства Топамакс®. Побочные реакции приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$  назначений), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  назначений), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  назначений), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  назначений) и очень редкие ( $< 1/10000$  назначений).

**Инфекционные и паразитарные заболевания:**

*очень часто:* назофарингит\*.

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

*часто:* анемия;

*нечасто:* лейкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия;

*редко:* нейтропения\*.

**Нарушения со стороны иммунной системы:**

*часто:* гиперчувствительность;

*очень редко:* аллергический отек\*.

**Нарушения со стороны обмена веществ и питания:**

*часто:* анорексия, снижение аппетита;

*нечасто:* метаболический ацидоз, гипокалиемия, повышение аппетита, полидипсия;

*редко:* ацидоз гиперхлоремический, гипераммониемия, гипераммониемическая энцефалопатия.

**Нарушения психики:**

*очень часто:* депрессия;

*часто:* замедленное мышление, бессонница, выраженные нарушения речи, беспокойство, спутанность сознания, дезориентация, агрессия, лабильность настроения, тревожное возбуждение, эмоциональная лабильность, депрессивное настроение, гнев, неадекватное поведение;

*нечасто:* суицидальные идеи или попытки, слуховые и зрительные галлюцинации, психотическое расстройство, аноргазмия, апатия, отсутствие спонтанной речи, нарушения сна, аффективная лабильность, беспокойство, плаксивость, нарушение сексуального возбуждения, дисфемия, эйфорическое настроение, параноидальные состояния, персеверация мышления, паническая атака, слезливость, нарушение навыков чтения, инициальная инсомния, уплощение эмоций, патологическое мышление, потеря либидо, вялость, интрасомническое расстройство, патологически повышенная отвлекаемость, ранние пробуждения по утрам, снижение оргазмических ощущений, паническая реакция, приподнятое настроение;

*редко:* мания, паническое расстройство, чувство отчаяния\*, гипоманиакальное состояние.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

*очень часто:* парестезия, сонливость, головокружение,

*часто:* нарушение внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные расстройства, снижение умственной деятельности, психомоторные нарушения, судороги, неправильная координация, тремор, летаргия, гипестезия, нистагм, дисгевзия, нарушение равновесия, расстройство артикуляции, интенционное дрожание (динамическое), седативный эффект;

*нечасто:* угнетённый уровень сознания, судороги по типу «grand mal», дефект (выпадение) поля зрения, сложные парциальные приступы, расстройство речи, психомоторная гиперактивность, обморок, сенсорные нарушения, слюнотечение, гиперсомния, афазия, повторяющиеся речь, гипокинезия, дискинезия, постуральное головокружение, плохое качество сна, чувство жжения, потеря чувствительности, паросмия, мозжечковый синдром, дизестезия, гипогевзия, ступор, неуклюжесть, аура, агевзия, дисграфия, дисфазия, периферическая нейропатия, предобморочные состояния, дистония, чувство ползания мурашек;

*редко:* апраксия, нарушение циркадного ритма сна, гиперестезия, гипосмия, anosmia, эссенциальный тремор, акинезия, отсутствие реакции на стимулы.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

*часто:* нечёткость зрения, диплопия, нарушение зрения;

*нечасто:* уменьшение остроты зрения, скотома, миопия\*, патологические ощущения в глазах, сухость глаз, фотофобия, блефароспазм, повышенное слезотечение, фотопсия, мидриаз, пресбиопия;

*редко*: односторонняя слепота, преходящая слепота, глаукома, нарушение аккомодации, нарушение зрительного восприятия глубины, мерцательная скотома, отек век\*, ночная слепота, амблиопия;

*очень редко*: закрытоугольная глаукома\*, макулопатия\*, нарушение движений глаз\*, отек конъюнктивы\*.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

*часто*: вертиго, звон в ушах, боль в ухе;

*нечасто*: глухота, односторонняя глухота, нейросенсорная глухота, дискомфорт в ушах, нарушение слуха.

*Нарушения со стороны сердца:*

*нечасто*: брадикардия, синусовая брадикардия, учащенное сердцебиение.

*Нарушения со стороны сосудов:*

*нечасто*: ортостатическая гипотензия, приливы крови, гиперемия;

*редко*: феномен Рейно.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

*часто*: диспноэ, носовое кровотечение, заложенность носа, ринорея, кашель;

*нечасто*: одышка при физической нагрузке, гиперсекреция в околоносовых пазухах, дисфония.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

*очень часто*: тошнота, диарея;

*часто*: рвота, запор, боль в верхней части живота, диспепсия, боль в животе, сухость во рту, дискомфорт в желудке, оральная парестезия, гастрит, неприятные ощущения в животе;

*нечасто*: панкреатит, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в нижней части живота, оральная гипестезия, кровоточивость десен, вздутие живота, дискомфорт в эпигастриальной области, болезненность по всему животу, гиперсекреция слюнных желез, боль в ротовой полости, неприятный запах изо рта, глоссодиния.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

*редко*: гепатит, печёночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

*часто*: алопеция, зуд, сыпь;

*нечасто*: ангидроз, гипестезия лица, крапивница, эритема, генерализованный зуд, макулезная сыпь, изменение цвета кожи, аллергический дерматит, отек лица;

*редко*: синдром Стивенса-Джонсона\*, полиморфная эритема\*, неприятный запах кожи, периорбитальный отек\*, крапивница локализованная;

*очень редко*: токсический эпидермальный некролиз\*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

*часто*: артралгия, мышечные спазмы, миалгия, мышечные судороги, мышечная слабость, мышечные боли в груди;

*нечасто*: опухание сустава\*, скованность мышц, боль в боку, мышечное утомление;

*редко*: дискомфорт в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

*часто*: нефролитиаз, поллакиурия, дизурия, нефрокальциноз\*;

*нечасто*: мочевые конкременты, недержание мочи, недержание мочи при напряжении, гематурия, неотложный болезненный позыв к мочеиспусканию, почечная колика, боли в почечной области;

*редко*: конкременты мочеточника, почечноканальцевый ацидоз\*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

*нечасто*: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

*очень часто*: усталость;

*часто*: пирексия, астения, раздражительность, нарушение походки, необычные ощущения, недомогание;

*нечасто*: гипертермия, генерализованный отек, жажда, гриппоподобное состояние\*, инерционность, похолодание конечностей, чувство опьянения, ощущение тревоги;

*редко*: отек лица.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

*очень часто*: уменьшение массы тела;

*часто*: увеличение массы тела;

*нечасто*: кристаллурия, аномальный тест «тандем-походка», лейкопения, повышение уровня ферментов печени, гипокалиемия;

*редко*: уменьшение содержания гидрокарбонатов в крови.

Влияние на социальные факторы:

*нечасто*: затруднения при обучении.

\* – Побочные реакции идентифицированы на основании проведенного анализа спонтанных сообщений в период постмаркетингового применения лекарственного средства. Их частота была рассчитана на основе данных клинических испытаний.

**Передозировка**

Признаки и симптомы передозировки препарата Топамакс®: судороги, сонливость, нарушения речи и зрения, диплопия, нарушения мышления, нарушения координации, летаргия, ступор,

артериальная гипотензия, боль в животе, головокружение, возбуждение и депрессия. В большинстве случаев клинические последствия не были тяжелыми, но были отмечены смертельные случаи после передозировки с использованием смеси нескольких лекарственных средств, включая топирамат. Передозировка топирамата может вызвать тяжелый метаболический ацидоз (см. раздел «Особые указания»).

Известен случай передозировки, когда пациент принял дозу топирамата от 96 до 110 г, что повлекло за собой кому, продолжавшуюся 20-24 часа. Спустя 3-4 дня состояние пациента вернулось в норму.

#### *Лечение*

В случае передозировки прием препарата Топамакс® следует прекратить, назначив симптоматическую поддерживающую терапию до тех пор, пока клиническая токсичность не будет снижена или устранена. Эффективным способом выведения топирамата из организма является гемодиализ. Пациентам рекомендуется адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

#### *Влияние препарата Топамакс® на концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП)*

Одновременный приём препарата Топамакс® с другими ПЭП (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, примидон) не оказывает влияния на значения их устойчивых концентраций в плазме, за исключением отдельных больных, у которых добавление препарата Топамакс® к фенитоину может вызвать повышение концентрации фенитоина в плазме. Это может быть связано с угнетением специфической полиморфной изоформы фермента системы цитохрома P450 (изофермента цитохрома CYP2C19). Поэтому у каждого больного, который принимает фенитоин и у которого развиваются клинические признаки или симптомы токсичности, необходимо следить за концентрацией фенитоина в плазме. В исследовании фармакокинетики у больных эпилепсией добавление топирамата к ламотриджину не влияло на равновесную концентрацию последнего при дозах топирамата 100-400 мг в сутки. В процессе и после отмены ламотриджина (средняя доза - 327 мг в сутки) равновесная концентрация топирамата не изменялась.

#### *Воздействие других противоэпилептических препаратов на концентрацию препарата Топамакс®*

Фенитоин и карбамазепин снижают концентрации препарата Топамакс® в плазме. Добавление или отмена фенитоина или карбамазепина на фоне лечения препаратом Топамакс® может потребовать изменения дозы последнего. Дозу следует подбирать, ориентируясь на достижение

необходимого клинического эффекта. Добавление или отмена

валяет клинически значимых изменений концентрации препарата Топамакс® в плазме и, следовательно, не требует изменения дозы препарата Топамакс®.

Результаты этих взаимодействий суммированы в следующей таблице:

<i>Добавляемый ПЭП</i>	<i>Концентрация ПЭП</i>	<i>Концентрация препарата Топамакс®</i>
<i>Фенитоин</i>	↔**	↓
<i>Карбамазепин</i>	↔	↓
<i>Вальпроевая кислота</i>	↔	↔
<i>Ламотриджин</i>	↔	↔
<i>Фенobarбитал</i>	↔	НИ
<i>Примидон</i>	↔	НИ

↔ = Отсутствие эффекта

\*\* = Повышение концентрации у единичных больных

↓ = Снижение концентрации в плазме

НИ = Не исследовалась

ПЭП = противосудорожный препарат

### ***Другие лекарственные взаимодействия***

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

***Средства, угнетающие ЦНС:*** в рамках клинических исследований последствия совместного введения препарата Топамакс® с алкоголем или другими веществами, угнетающими функции ЦНС, не изучались. Рекомендуется не принимать Топамакс® вместе с алкоголем или другими препаратами, вызывающими угнетение 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 по оценке этого взаимодействия не проводились.

***Пероральные контрацептивы:*** в исследовании лекарственного взаимодействия с пероральными контрацептивами, в котором использовался комбинированный препарат, содержащий норэтистерон (1мг) и этинилэстрадиол (35 мкг), Топамакс® в дозах 50–200 мг в день не

оказывал существенного влияния на эффективность норэтистерона и этинилэстрадиола. Существенное дозозависимое снижение эффективности этинилэстрадиола наблюдалось при дозах препарата Топамакс® 200-800 мг в день. Клиническая значимость описанных изменений неясна. Риск снижения эффективности контрацептивов и усиления прорывных кровотечений должен учитываться у больных, принимающих пероральные контрацептивы в сочетании с препаратом Топамакс®. Больным, принимающим эстрогенсодержащие контрацептивы, необходимо сообщать о любых изменениях в сроках и характере менструаций. Эффективность контрацептивов может быть снижена даже при отсутствии прорывных кровотечений.

*Литий:* у здоровых добровольцев наблюдалось снижение AUC лития на 18% при одновременном приеме топирамата в дозе 200 мг в сутки. У больных с маниакально-депрессивным психозом применение топирамата в дозах до 200 мг в сутки не влияло на фармакокинетику лития, однако при более высоких дозах (до 600 мг в сутки) AUC лития была повышена на 26%. При одновременном применении топирамата и лития следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови.

*Рисперидон:* Исследования лекарственного взаимодействия, проведенные с однократным и многократным введением топирамата здоровым добровольцам и больным маниакально-депрессивным психозом, дали одинаковые результаты. При одновременном применении топирамата в дозах 100, 250 или 400 мг в сутки AUC рисперидона, принимаемого в дозах 1-6 мг в сутки, снижается соответственно на 16% и 33%. При этом фармакокинетика 9-гидроксирисперидона не изменялась, а суммарная фармакокинетика активных веществ (рисперидона и 9-гидроксирисперидона) изменялась незначительно. Изменение уровня системного воздействия рисперидона/9-гидроксирисперидона и топирамата не было клинически значимо, и это взаимодействие вряд ли может иметь клиническое значение. Когда топирамат добавлялся к рисперидону (в дозировке 1-6 мг/сутки) нежелательных явления терапии репортировались чаще, чем до введения топирамата (250-400мг/сутки) (90% и 54%, соответственно) Самыми частыми нежелательными явлениями после присоединения топирамата к терапии рисперидоном были: сонливость (27% и 12%), парестезии (22% и 0%), тошнота (18% и 19%)

*Гидрохлоротиазид:* лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при отдельном и совместном назначении гидрохлоротиазида (25 мг каждые 24 ч) и топирамата (96 мг каждые 12 ч). Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и гидрохлоротиазида происходит увеличение максимальной концентрации топирамата на 27% и площади под кривой «концентрация-время» топирамата на 29%. Клиническая значимость этих исследований не выявлена. Назначение гидрохлоротиазида пациентам, принимающим топирамат, может потребовать коррекции дозы топирамата. Фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида не подвергались значимому изменению при

сопутствующей терапии топираматом. Результаты клинических исследований указывают на снижение содержания калия в сыворотке крови после приема топирамата или гидрохлоротиазида, которое было выражено значительно больше при совместном приеме топирамата или гидрохлоротиазида.

*Метформин*: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах, получавших метформин или комбинацию метформина и топирамата. Результаты исследований показали, что при одновременном приеме топирамата и метформина происходит увеличение максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» метформина на 18% и на 25% соответственно, тогда как клиренс метформина при одновременном назначении с топираматом снижался на 20%. Топирамат никак не влиял на время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови. Клиническая значимость влияния топирамата на фармакокинетику метформина не ясна. Клиренс топирамата при совместном назначении с метформином снижается. Степень выявленных изменений клиренса не изучена. Клиническая значимость воздействия метформина на фармакокинетику топирамата не ясна. В случае добавления или отмены препарата Топамакс® у пациентов, получающих метформин, следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

*Пиоглитазон*: лекарственное взаимодействие оценивалось на здоровых добровольцах при раздельном и совместном назначении пиоглитазона и топирамата. Было выявлено уменьшение площади под кривой «концентрация-время» пиоглитазона на 15%, без изменения максимальной концентрации препарата. Эти изменения не были статистически значимыми. Также, для активного гидроксиметаболита пиоглитазона было выявлено снижение максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация-время» на 13% и на 16% соответственно, а для активного кетометаболита было выявлено снижение и максимальной концентрации, и площади под кривой «концентрация-время» на 60%. Клиническая значимость этих данных не выяснена. При совместном назначении пациентам препарата Топамакс® и пиоглитазона, следует тщательно контролировать состояние больного для оценки течения сахарного диабета.

*Глибенкламид*: было проведено исследование лекарственного взаимодействия для изучения фармакокинетики глибенкламида (5 мг в сутки) в равновесном состоянии, применяемого изолированно или одновременно с топираматом (150 мг в сутки) у больных сахарным диабетом 2 типа. При применении топирамата AUC глибенкламида снижалась на 25%. Также была снижена системная экспозиция – 4-транс-гидрокси-глибенкламида и 3-цис-гидрокси-глибенкламида (соответственно на 13% и 15%). Глибенкламид не влиял на фармакокинетику топирамата в равновесном состоянии. Обнаружено статистически недостоверное снижение AUC пиоглитазона на 15% при отсутствии изменения C<sub>max</sub>. При назначении топирамата больным, получающим глибенкламид (или назначении глибенкламида больным, получающим топирамат),





Галоперидол	увеличение AUC метаболита на 31%	не исследовалось
Пропранолол	увеличение максимальной концентрации для 4-ОН пропранолола на 17% (топирамат 50 мг)	увеличение максимальной концентрации на 9% и 16%, увеличение AUC на 9 и 17%, соответственно (для пропранолола 40мг и 80 мг каждые 12 часов)
Суматриптан (перорально и подкожно)	↔	не исследовалось
Пизотифен	↔	↔
Дилтиазем	уменьшение AUC дилтиазема на 25% и уменьшение дезацетилдилтиазема на 18%, и ↔ для N-деметилдилтиазема	увеличение AUC на 20%
Венлафаксин	↔	↔
Флунаризин	увеличение AUC на 16% (50 мг каждые 12ч) <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> выражена в % от значений максимальной концентрации в плазме крови и AUC при монотерапии

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

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

### Меры предосторожности

При необходимости быстрой отмены топирамата рекомендуется клиническое наблюдение за состоянием пациента.

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, у некоторых пациентов может наблюдаться рост частоты приступов или появление новых типов приступов при применении топирамата. Эти явления могут быть следствием передозировки, снижения концентрации в плазме крови противоэпилептических препаратов, применяемых одновременно, прогрессированием заболевания или парадоксальным эффектом.

У пациентов с наличием или отсутствием в анамнезе приступов или эпилепсии противозепитические препараты, включая и Топамакс<sup>®</sup>, следует отменять постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты приступов. В клинических испытаниях дозы уменьшали на 50-100 мг с недельными интервалами для взрослых при терапии эпилепсии и на 25-50 мг у взрослых, получающих 100 мг препарата Топамакс<sup>®</sup> в сутки для профилактики мигрени. У детей в клинических исследованиях Топамакс<sup>®</sup> постепенно отменяли в течение 2-8 недель. Если по медицинским показаниям необходима быстрая отмена препарата Топамакс<sup>®</sup>, то рекомендуется осуществлять соответствующий контроль состояния пациента.

Скорость выведения через почки зависит от функции почек и не зависит от возраста. У больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней, в отличие от 4-8 дней у больных с нормальной функцией почек.

Как и при любом заболевании, схема подбора дозы должна ориентироваться на клинический эффект (т.е., степень контролирования приступов, отсутствие побочных эффектов) и учитывать то, что у больных с нарушением функции почек для установления стабильной концентрации в плазме для каждой дозы может понадобиться более продолжительное время.

При терапии топираматом очень важно адекватное повышение объема потребляемой жидкости, способное снизить риск развития нефролитиаза, а также побочных эффектов, которые могут возникнуть под воздействием физических нагрузок или повышенных температур.

#### *Олигогидроз*

Имеются сообщения об олигогидрозе (снижении потоотделения) и ангидрозе, связанных с использованием топирамата. Снижение потоотделения и гипертермия (повышение температуры тела) могут возникать, в особенности у детей младшего возраста, в условиях повышенной температуры окружающей среды.

При использовании топирамата очень важно адекватное восполнение потери жидкости. Восполнение потери жидкости способно сократить риск нефролитиаза (см. ниже). Достаточное восполнение потери жидкости до и во время такой деятельности, как физические упражнения или пребывание в условиях высоких температур, может сократить риск обусловленных перегреванием осложнений.

#### *Расстройства настроения/ депрессия*

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

#### *Суицидальные попытки.*

При применении противозепитических препаратов, включая препарат Топамакс<sup>®</sup>, увеличивается риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов,

принимающих эти препараты по любым из показаний. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных препаратов показал увеличение риска появления суицидальных мыслей и суицидального поведения (0,43% при применении противосудорожных препаратов в сравнении с 0,24% при применении плацебо). Механизм этого риска неизвестен. В двойных слепых клинических исследованиях, частота развития явлений, связанных с суицидом (суицидальная идеализация, попытки суицида, суицид), составляла 0,5% у пациентов, получавших топирамат (у 46 человек из 8652) по сравнению с 0,2% у пациентов, получавших плацебо (у 8 человек из 4045). Один случай суицида был зафиксирован в двойном слепом исследовании биполярного расстройства у пациента, получавшего топирамат. Поэтому необходимо контролировать состояние пациентов с целью выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующее лечение. Необходимо рекомендовать пациентам (и при необходимости лицам, ухаживающим за пациентами) сразу же обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков суицидальной идеализации или суицидального поведения.

#### *Нефролитиаз*

У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках и появления связанных с ним симптомов, таких как почечная колика, почечная боль, боль в боку. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости. Факторами риска развития нефролитиаза являются нефролитиаз в анамнезе (в т.ч. в семейном), гиперкальциурия (см. раздел «Меры предосторожности»), сопутствующая терапия препаратами, которые способствуют развитию нефролитиаза. Ни один из этих факторов риска не может достоверно предсказать образование камней при лечении топираматом.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени топирамат следует применять с осторожностью из-за возможного снижения клиренса этого препарата.

#### *Почечная недостаточность*

Пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы. Рекомендуется применение половины обычной начальной и поддерживающей доз.

#### *Гемодиализ*

Поскольку Топамакс® удаляется из плазмы при гемодиализе, в дни проведения гемодиализа следует вводить дополнительную дозу Топамакс®, равную, примерно, половине суточной дозы. Дополнительная доза должна быть разделена на две дозы, принимаемые в начале и после

завершения процедуры гемодиализа. Дополнительная доза может варьировать в зависимости от характеристик оборудования, использованного при проведении гемодиализа.

#### *Миопия и вторичная закрытоугольная глаукома*

При применении препарата Топамакс® описан синдром, включающий острую миопию с сопутствующей вторичной закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое снижение остроты зрения и/или боль в глазу. При офтальмологическом обследовании может обнаружиться миопия, уплощение передней камеры глаза, гиперемия (покраснение) глазного яблока, повышение внутриглазного давления. Может наблюдаться мидриаз. Этот синдром может сопровождаться секрецией жидкости, приводящей к смещению хрусталика и радужной оболочки вперед с развитием вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы обычно появляются через 1 месяц после начала применения препарата Топамакс®. В отличие от первичной открытоугольной глаукомы, которая редко наблюдается у больных до 40 лет, вторичная закрытоугольная глаукома наблюдается при применении топирамата как у взрослых, так и у детей. При возникновении синдрома, включающего миопию, связанную с закрытоугольной глаукомой, лечение включает прекращение приема препарата Топамакс®, как только лечащий врач сочтет это возможным, и соответствующие меры, направленные на понижение внутриглазного давления. Обычно эти меры приводят к нормализации внутриглазного давления. Повышенное внутриглазное давление любой этиологии при отсутствии адекватного лечения может привести к серьезным осложнениям, вплоть до потери зрения.

#### *Дефекты поля зрения*

У пациентов, получавших топирамат, отмечались дефекты поля зрения независимо от повышения внутриглазного давления. В клинических испытаниях большинство из этих явлений были обратимы после прекращения приема топирамата. Необходимо рассмотреть возможность отмены топирамата в случае возникновения нарушений зрения в любое время на фоне приема препарата.

#### *Метаболический ацидоз*

При применении топирамата может возникать гиперхлоремический, не связанный с дефицитом анионов, метаболический ацидоз (например, снижение концентрации гидрокарбонатов в плазме ниже нормального уровня при отсутствии респираторного алкалоза). Подобное снижение концентрации гидрокарбонатов сыворотки крови является следствием ингибирующего эффекта топирамата на почечную карбоангидразу. В большинстве случаев, снижение концентрации гидрокарбонатов происходит в начале приема препарата, хотя данный эффект может проявиться в любом периоде лечения топираматом. Уровень снижения концентрации обычно слабый или умеренный (среднее значение составляет 4 ммоль/л при использовании у взрослых пациентов в дозе выше 100 мг в день и около 6 мг в день на кг массы тела при использовании

в педиатрической практике). В редких случаях у пациентов отмечалось снижение концентрации гидрокарбонатов ниже уровня 10 ммоль/л. Некоторые заболевания или способы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза (например, заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, прием некоторых лекарственных препаратов) могут быть дополнительными факторами, усиливающими гидрокарбонат-снижающий эффект топирамата.

Хронический, нелеченный метаболический ацидоз может увеличивать риск нефролитиаза или нефрокальциноза (см. раздел «Меры предосторожности» - *Нефролитиаз*).

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

В связи с вышеизложенным, при лечении топираматом рекомендуется проводить необходимые исследования, включая определение концентрации гидрокарбонатов в сыворотке. При возникновении метаболического ацидоза и его персистировании, рекомендуется снизить дозу или прекратить прием топирамата (посредством постепенного снижения дозы).

#### *Нарушение когнитивных функций.*

Когнитивные нарушения при эпилепсии обусловленные многими факторами и могут быть связаны с основной причиной заболевания, непосредственно эпилепсией или противоэпилептическим лечением. В литературных источниках есть сообщения о случаях ухудшения когнитивных функций у взрослых, получавших лечение топираматом, что требовало снижения дозы или отмены лечения. Существующие данные исследований недостаточны для оценки влияния топирамата на когнитивные функции детей. Данная проблема требует дальнейшего изучения.

#### *Гипераммониемия и энцефалопатия*

При применении топирамата отмечалось развитие гипераммониемии с энцефалопатией или без неё (см. раздел «Побочное действие»). Риск развития гипераммониемии при применении топирамата является дозозависимым. Гипераммониемия более часто отмечается при одновременном применении топирамата и вальпроевой кислоты (см. раздел «Другие лекарственные взаимодействия»). Клиническими симптомами гипераммониемической энцефалопатии часто являются резкое нарушение сознания и/или когнитивной функции и летаргия. В большинстве случаев гипераммониемическая энцефалопатия регрессирует при отмене терапии. У пациентов с развившейся невыясненной летаргией или изменениями ментального статуса неясного генеза, получающих топирамат в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, рекомендовано принимать во внимание возможность гипераммониемической энцефалопатии и определить концентрацию аммиака в крови.

*Женщины детородного возраста*

Топирамат может причинить вред плоду при применении у беременных женщин. Существует повышенный риск преждевременных родов и преждевременного родоразрешения, связанных с использованием противосудорожных препаратов, включая Топамакс®.

Топамакс® должен применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск для плода (см. раздел «Применение при беременности и лактации»).

#### *Усиленное питание*

Если пациент теряет массу тела при лечении препаратом Топамакс®, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности усиленного питания.

#### *Непереносимость сахарозы*

Топамакс® капсулы содержат сахарозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы или недостаточностью фермента сахаразы-изомальтазы не должны принимать Топамакс® капсулы.

#### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и работу с опасными приспособлениями и механизмами**

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

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°C. Хранить в плотно закупоренном флаконе. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

По рецепту врача.

#### **Упаковка**

По 28 или 60 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности. Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

**Держатель регистрационного удостоверения:**

ООО "Джонсон & Джонсон", ул. Крылатская, 17/2, Москва, Россия, 121614;

Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57; Факс: (495) 755-83-58

**Производитель:**

Янссен-Орто ЛЛС, НС 02 Бокс 19250, Стейт Роуд 933, км 0.1 Мейми Вард, Гурабо, Пуэрто-Рико 00778-9629

**Упаковка и выпускающий контроль качества:**

Янссен-Силаг С.п.А., ул. М. Буонаротти, 23, Колоньо-Монцезе (Милан), Италия

