МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Валопиксим

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002240-170417
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Валопиксим.

Международное непатентованное наименование: вальпроевая кислота.

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующие вещества: вальпроат натрия - 199,80 мг; вальпроевая кислота - 87,0 мг (эквивалент вальпроата натрия 100,20 мг); *вспомогательные вещества:* этилцеллюлоза - 7,20 мг; гипромеллоза (высокомолекулярная) - 105,60 мг; кремния диоксид коллоидный водный - 30,00 мг; натрия сахаринат (Е 954) - 6,00 мг; кремния диоксид коллоидный безводный - 2,4 мг; *пленочная оболочка 1:* макрогол-6000 - 1,20 мг; гипромеллоза (низкомолекулярная) - 4,20 мг; титана диоксид (Е 171) - 0,60 мг; *пленочная оболочка 2:* метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)* - 4,80 мг; макрогол-6000 - 0,6 мг; тальк - 0,60 мг.

*содержит незначительное количество поверхностно-активных веществ, таких как натрия лаурилсульфат и полисорбат-80. Их содержание может варьировать в зависимости от производителя.

Описание: продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с риской на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую

активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: повышение содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе и активирование ГАМК-ергической передачи.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность вальпроата натрия и вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %.

Равновесная концентрация достигается в течение 3-4 дней регулярного приема препарата. Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций вальпроевой кислоты составляет 50-100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при концентрациях свыше 100 мг/л ожидается увеличение частоты побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90-95%), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %.

При гипопротеинемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной

мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10 % от соответствующей концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. При состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет от 1 % до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим воздействием на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5 % вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

Период полувыведения составляет 15-17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а период полувыведения уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Значения периода полувыведения у детей старше двухмесячного возраста близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени период полувыведения вальпроевой

кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение периода полувыведения до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10 %).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в третьем триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

По сравнению с формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, форма пролонгированного действия в эквивалентных дозах характеризуется следующим:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением C_{max} (снижение C_{max} примерно на 25 %), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 ч после приема;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови.

Показания к применению

У взрослых

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических; синдрома Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);

• для лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств.

У детей

• для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических; синдрома Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);

• для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).

Противопоказания

• Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;

• острый гепатит;

• хронический гепатит;

• тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и (или) его близких кровных родственников;

• тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;

• тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;

• печеночная порфирия;

• установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Гуттенлохера, или подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, у детей младше двухлетнего возраста (см. *раздел «Особые указания»*);

• установленные нарушения карбамидного цикла (цикла образования мочевины) (см. *раздел «Особые указания»*);

• комбинация с мефлохином;

• комбинация с препаратами зверобоя продырявленного;

• детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью

• При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;

• при беременности (см. *разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»* и *«Способ применения и дозы»*);

• при врожденных ферментопатиях;

• при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);

• при почечной недостаточности (требуется коррекция доз);

• при гипопротеинемии (см. *разделы «Фармакокинетика»* и *«Способ применения и дозы»*;

• при одновременном приеме нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);

• при одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);

• при одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

• при одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропофола, азтреонама, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными*

препаратами»);

- при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- при одновременном применении топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Валопиксим не должен применяться у детей и подростков женского пола, женщин детородного возраста и у беременных, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или не переносятся пациенткой.

У женщин, планирующих беременность, до зачатия следует предпринять все усилия для того, чтобы перевести пациентку на соответствующее альтернативное лечение, если это возможно.

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности: во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата во время беременности: экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.

Врожденные пороки развития. Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой

системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Так риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином соответственно.

Данные мета-анализа, включавшие регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой в связи с эпилепсией, составляла 10,73 % (95 %, доверительный интервал 8,16-13,29). Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составлявший 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, однако пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.

Нарушения психического и физического развития. Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказывать нежелательное воздействие на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не исключен на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроата, в среднем был на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Хотя нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери. Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными.

Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трехкратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно пятикратное увеличение риска).

Имеются ограниченные данные, которые подтверждают, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется бóльшая вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Монотерапия вальпроевой кислотой и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, однако, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенными данными, препарат Валопиксим не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, в частности, его применение возможно в ситуациях,

когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая препарат, планирует беременность. Женщины должны быть проинформированы о необходимости планирования беременности и контроля за ее течением.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Валопиксим.

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

• при биполярных расстройствах следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;

• при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Валопиксим должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

По возможности, до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты. Следует проводить постоянную (в том числе в третьем триместре беременности) специальную пренатальную

диагностику, включающую подробное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Перед родами у матери следует провести коагуляционные тесты, в частности, определение количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и времени свертывания (активного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ).

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности, проявления ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог, затруднений при вскармливании).

Период грудного вскармливания

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в

молоке составляет 1-10 % от концентрации в сыворотке крови. Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из литературных данных и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Валопиксим, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистоза яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. *раздел «Побочное действие»*). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. *раздел «Побочное действие»*). Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

Способ применения и дозы

Препарат Валопиксим предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 17 кг! Данная лекарственная форма не рекомендуется для детей младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

Валопиксим представляет собой лекарственную форму пролонгированного высвобождения действующего вещества, что позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток.

Таблетки с пролонгированным высвобождением Валопиксим можно делить для облегчения приема индивидуальной подобранной дозы.

Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их.

Режим дозирования при эпилепсии

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Следует подбирать минимальную эффективную дозу для предотвращения

развития приступов эпилепсии (особенно во время беременности). Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

- для детей 6-14 лет (масса тела 20-30 кг) – 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);
- для подростков (масса тела 40-60 кг) – 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг);
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) – в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг).

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату.

Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует превышать рекомендуемую среднесуточную дозу раньше этого срока.

Суточная доза может быть разделена на 1-2 приема, предпочтительно во время еды. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Большинство пациентов, которые уже принимают другие лекарственные формы вальпроевой кислоты не пролонгированного действия, могут быть переведены на лекарственную форму этого препарата пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на препарат Валопиксим следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом необходимо снизить дозу принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов), снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами их следует добавлять к лечению постепенно (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*).

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах

Взрослые

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. В клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела, также показала приемлемый профиль безопасности.

Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект.

Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, получающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались.

Применение препарата у пациентов особых групп

Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные

Лечение препаратом Валопиксим следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, лишь в том случае, когда другие схемы терапии неэффективны или при их плохой переносимости (см. *разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Предпочтительным является применение вальпроевой кислоты в монотерапии в наименьшей эффективной дозе, по возможности в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточную дозу следует делить как минимум на 2 разовые дозы.

Пациенты пожилого возраста

Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, и

доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

Почечная недостаточность и/или гипопротеинемия

У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови и, при необходимости, уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом, на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок при подборе дозы.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

Тератогенный риск (см. *раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия, тромбоцитопения;

нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. Картина крови возвращается к норме после отмены препарата (см. *раздел «Особые указания»)*;

редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, макроцитарную анемию, макроцитоз, агранулоцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (увеличение протромбинового времени, увеличение активированного

частичного протромбинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [международного нормализованного отношения]) (см. *разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»* и *«Особые указания»)*.

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствуют о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Лабораторные и инструментальные данные

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: тремор;

часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушение памяти, головная боль, нистагм, головокружение;

нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, утяжеление судорог (см. *раздел «Особые указания»*);

редко: обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства;

частота неизвестна: седация.

* Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были изолированными или сочетались с учащением частоты судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или уменьшении его дозы. Бóльшая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны органа зрения

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: плевральный выпот.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота;

часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Частоту реакций со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды;

нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. *раздел «Особые указания»)*;

частота неизвестна: спазмы в животе, анорексия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: почечная недостаточность;

редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже *подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы»* и *«Нарушения со стороны эндокринной системы»*), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже *подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»)*; поражения ногтей и ногтевого ложа;

нечасто: ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос (исчезновение волнистости или, наоборот, появление

курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами));

редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

нечасто: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препарат Валопиксим. Механизм влияния вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани не установлен;

редко: системная красная волчанка (см. *раздел «Особые указания»),* рабдомиолиз (см. *разделы «С осторожностью», «Особые указания»).*

Нарушения со стороны эндокринной системы

нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентрации андрогенов в крови);

редко: гипотиреоз (см. *разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: повышение или снижение аппетита, гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как оно является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников);

редко: гипераммониемия* (см. *раздел «Особые указания»)*, ожирение.

* Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и других неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. *раздел «Особые указания»).*

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

редко: миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны сосудов

часто: кровотечения и кровоизлияния (см. *разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»* и *«Особые указания»)*;

нечасто: васкулит.

Общие расстройства

нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. *раздел «Особые указания»)*.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

часто: дисменорея;

нечасто: аменорея;

редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников;

частота неизвестна: нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики

часто: спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*, депрессия (при комбинации вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами);

редко: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушение способности к обучению*, депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

*Нежелательные реакции, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

Передозировка

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение. Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины;

поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии (первые 15 дней) с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, а при определении концентрации фенитоина определять и концентрацию его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина возможно увеличение плазменной концентрации активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Сообщалось о возникновении

клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина, особенно гематологических эффектов, за счет замедления его метаболизма вальпроевой кислотой. Необходимо постоянное клиническое наблюдение и мониторинг лабораторных показателей. Следует делать анализ крови для исключения развития анемии в течение первых двух месяцев комбинированной терапии.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности, у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации

пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

Совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому снижению клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, примидон, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

Азтреонам

Риск развития судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций вальпроевой кислоты и возможна коррекция дозы противосудорожного препарата во время лечения этим антибактериальным препаратом и после его прекращения.

Фелбамат

При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходимо клиническое наблюдение и контроль лабораторных показателей, возможна коррекция дозы вальпроата во время лечения и после прекращения приема фелбамата.

Карбамазепин

Возможно уменьшение плазменной концентрации вальпроевой кислоты из-за ускорения карбамазепином ее метаболизма в печени. Необходимо клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций и возможна коррекция доз обоих противосудорожных препаратов.

Мефлохин и хлорохин

Мефлохин и хлорохин ускоряют метаболизм вальпроевой кислоты, способны вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты, включая варфарин и другие производные кумарина

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль МНО и протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови во время лечения карбапенемами и после отмены.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Валопиксим при одновременном применении рифампицина и после его отмены.

Ингибиторы протеаз

Ингибиторы протеаз, такие как ритонавир, лопинавир, снижают концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови при одновременном с ней применении.

Колестирамин

Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении.

Другие взаимодействия

Топирамат и ацетазоламид

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет

развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин

Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

Эстроген-прогестагенные препараты

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и, вследствие этого, не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные вещества

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные средства

При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания

Перед началом применения препарата Валопиксим и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, и, при необходимости, повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений

рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Были отдельные сообщения о развитии поражений печени, иногда со смертельным исходом. Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, грудные дети и дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Симптомы, помогающие заподозрить поражение печени

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае их

появления пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Валопиксим. С целью предосторожности, в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось несколько случаев развития геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до летального исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины

Вальпроевую кислоту не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или плохо переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и физического развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно и регулярно оценивать отношение польза/риск в следующих случаях: во время регулярного пересмотра лечения, при достижении девочкой половой зрелости и, в срочном порядке, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту. Женщины с детородным потенциалом должны применять эффективные средства контрацепции во время лечения вальпроевой кислотой, они должны быть проинформированы о рисках, связанных с применением вальпроевой кислоты во время беременности (см. *раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*). Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю информацию о рисках, связанных с приемом препаратов вальпроевой кислоты во время беременности. В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен удостовериться в том, что пациентка понимает:

- природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного действия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;
- необходимость использования эффективной контрацепции;
- необходимость регулярного пересмотра лечения;
- необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности.

Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно, перевести на альтернативное лечение пред тем, как она

предпримет попытку зачатия (см. *раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*). Лечение вальпроевой кислотой следует продолжать только после того, как врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку для нее соотношения пользы и рисков от лечения.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих препарат Валопиксим, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. *раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*).

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять клинические проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена POLG, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу. У пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, с синдромом Альперса-

Гуттенлохера с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или с симптомами, указывающими на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического или физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. *раздел «Противопоказания»*).

Усиление судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось вместо улучшения обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае утяжеления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. *раздел «Побочное действие»*).

Дети (информация относится к лекарственным формам препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, которые могут применяться детьми младше трехлетнего возраста)

У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости применения вальпроевой кислоты, рекомендуется ее применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия

на печень.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основе клинического наблюдения за пациентом.

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. *раздел «Противопоказания»*).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см. *раздел «Противопоказания»*).

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Валопиксим нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая риск неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на

поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота преимущественно выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ II типа должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Другие особые указания

Инертная матрица препарата Валопиксим (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится с каловыми массами.

В одной таблетке препарата Валопиксим содержится 1,2 ммоль (27,6 мг) натрия. Это необходимо принимать во внимание у пациентов, соблюдающих строгую диету с низким содержанием натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Валопиксим с бензодиазепинами (см. *раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»*).

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

По 10 таблеток в блистеры из Al/Al фольги.

По 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Германия (Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Germany); Драгенофарм Апотекер Пюшль ГмбХ, Германия (Goellstrasse 1, 84529 Tittmoning, Germany).

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы
развития препаратов
ЗАО «Сандоз» Горожанин А.В.