МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002440 - 100913
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Вальпроевая кислота Сандоз®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Вальпроевая кислота Сандоз®.

Международное непатентованное название: вальпроевая кислота.

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: 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 I*: макрогол-6000 - 1,20 мг; гипромеллоза (низкомолекулярная) - 4,20 мг; титана диоксид (Е171) - 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 0,47 % натрия лаурилсульфата и 2,3 % полисорбата-80.

Описание: продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Вальпроевая кислота является противоэпилептическим средством, оказывающим центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия связан с повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе (за счет ингибирования трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты, а также с уменьшением обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге), в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. По другой гипотезе вальпроевая кислота воздействует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект гамма-аминомасляной кислоты. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями проводимости для калия.

Фармакокинетика

Фармакокинетика

Абсорбция

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

При приеме таблеток Вальпроевая кислота Сандоз® 500 мг в дозе 1000 мг/сутки минимальная плазменная концентрация (C_{min}) составляет 44,7±9,8 мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация (Стах) составляет 81,6±15,8 мкг/мл. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 6,58±2,23 ч. 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 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 ллазмы 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 концентрации 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. В 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 эффектом 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, прогестогены 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 2-х месячного 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: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы 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: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоконические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами);
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы 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 компонентов препарата;
- острый гепатит;

- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и 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;
- комбинация с мефлохином;
- комбинация со зверобоем продырявленным;
- детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью:

- заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- беременность;
- врожденные ферментопатии;
- при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
- почечная недостаточности (требуется коррекция доз);
- гипопротеинемия;
- у пациентов, получающих несколько 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 повторного 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, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);
- при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- при одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

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

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки, черепно-лицевые деформации, пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы, а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их

встречаемости при применении во время беременности некоторых других противоэпилептических препаратов. Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма.

Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей, генетические, социальные факторы, факторы внешней среды, недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой.

В связи с вышеизложенными данными, препарат не должен применяться при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, 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 детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о рисках и пользе 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;
- показании эпилепсии 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 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 медленного высвобождения.

За месяц до зачатия и в течение 2-х месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг в сутки), так как это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных:

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Геморрагический синдром связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови.

Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в 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.

Период грудного вскармливания: экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1 - 10 % концентрации в сыворотке крови.

Исходя из литературных данных и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их.

Вальпроевая кислота Сандоз® применяется при назначении врача, режим дозирования подбирается индивидуально.

Таблетки, не разжевывая, запивают с большим количеством жидкости (например, стаканом воды), если это возможно за 1 час до еды.

Суточная доза может быть назначена в 1-2 приема. Необходимое количество точно определяется врачом в каждом конкретном случае.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии

Данная лекарственная форма противопоказана для детей младше 6 лет с массой тела более 17 кг (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

Вальпроевая кислота Сандоз® представляет собой форму замедленного

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.

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 доза обычно составляет 5 - 10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую затем 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 увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

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 прием препарата Вальпроевая кислота Сандоз® следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза 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 противоэпилептических 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 средствами их следует добавлять к лечению постепенно.

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах

Взрослые

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

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

Формы выпуска с замедленным 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

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 реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), не частые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000) и очень редкие (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны крови и лимфатической системы

часто: тромбоцитопения;

редко: панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка;

частота неизвестна: агранулоцитоз, изолированное снижение содержания фибриногена в крови и удлинение протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями, в особенности при применении высоких доз (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов).

Со стороны нервной системы

часто: переходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость;

нечасто: атаксия;

редко: экстрапирамидные расстройства, которые могут быть необратимыми, включая обратимый паркинсонизм;

очень редко: деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимая в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Несколько случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть

изолированными или сочетаться с учащением частоты судорожных припадков (несмотря на лечение), уменьшающейся при отмене препарата или уменьшении его дозы. Эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты. Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

редко: обратимая или необратимая глухота.

Со стороны органа зрения

частота неизвестна: диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: в начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней;

очень редко: панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

очень редко: энурез;

Имеется несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен.

Со стороны кожи и подкожных тканей

частые: преходящая или дозозависимая алопеция;

очень редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, сыпь.

Со стороны обмена веществ и питания

часто: изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата;

очень редко: гипонатриемия;

частота неизвестна: синдром нарушения секреции антидиуретического

гормона.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

редко: васкулит.

Общие нарушения

часто: увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует тщательно следить за пациентками с увеличением массы тела;

очень редко: небольшие периферические отеки.

Со стороны иммунной системы

частота неизвестна: ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: поражения печени.

Со стороны половых органов и молочной железы

редко: аменорея, дисменорея;

частота неизвестна: мужское бесплодие.

Нарушения психики

нечасто: раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения;

редко: изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия;

частота неизвестна: галлюцинации.

Передозировка

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. 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, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем и поддержание эффективного диуреза. 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 других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с препаратом Вальпроевая кислота Сандоз® 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 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 и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина 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 коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

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.

Фелбамат

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

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).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, 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.

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.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении 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

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль 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, приводящее к 60 - 100 % снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии, 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.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Вальпроевая кислота Сандоз®. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Вальпроевая кислота Сандоз® при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

Топирамат

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Эстроген-прогестогенными препараты

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

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

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний.

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.

Симптомы, подозрительные на 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, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Вальпроевая кислота Сандоз®. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно

салицилаты, их прием должен быть также прекращен, так как они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

Панкреатит

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.

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. Механизм этого эффекта неизвестен.

Поэтому пациентов, получающих Вальпроевая кислота Сандоз®, 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»).

Женщины детородного возраста

При применении препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции.

Методы контроля безопасности лечения препаратом Вальпроевая кислота Сандоз®

Перед началом применения препарата Вальпроевая кислота Сандоз® и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, 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 лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или при необходимости проведения хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

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 основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

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.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Вальпроевая кислота Сандоз® нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить 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.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами

деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, 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

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

по рецепту.

Производитель

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000, Любляна, Словения.

Произведено: Салютас Фарма ГмбХ, Германия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

123317, Москва, Пресненская наб., д 8, стр. 1;

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

Директор по развитию бизнеса, регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз» Геворкян А.Е.