МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Вальпроевая кислота Сандоз®

таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002240-160614
СОГЛАСОВАНО

ЛП-002240

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 160614 20___ г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.	**Лекарственная форма**: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.
Описание: продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.	**Описание**: продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с риской на обеих сторонах.
Фармакокинетика **Фармакокинетика** *Абсорбция*	*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	Биодоступность вальпроата натрия и вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%. Терапевтическая концертрация находится в диапазоне 40-100 мг/л. При уровнях свыше 200 мг/л требуется снижение дозы. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 12 ч (диапазон 3-24 ч). Равновесная концентрация достигается в течение 3-14 дней регулярного приема 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 (80-95%), 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)

эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.	фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %.
Распределение	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.
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 %.	Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе фактически соответствует концентрации свободной фракции препарата в сыворотке крови.
При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма	Вальпроевая кислота проникает через плаценту и в грудное молоко кормящих матерей. При 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

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	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, 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

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	10-15 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 циррозом печени и в фазу восстановления после перенесенного острого гепатита 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

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	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;

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.	• более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови.
Противопоказания • повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата;	**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).	• 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; • геморрагический диатез, тромбоцитопения; • детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).
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,	**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.	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.	*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	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	время беременности некоторых других противоэпилептических препаратов. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом, аплазии, нарушения развития речи, дисморфии, противосудорожного синдрома плода, волчьей пасти, гипоспадии. 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

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	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

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	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:

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	• 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 двух 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

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	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. 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

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.	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 нежелательных реакций препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.
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	**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

данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.	установить частоту возникновения не представлялось возможным.
Со стороны крови и лимфатической системы	*Со стороны крови и лимфатической системы*
часто: тромбоцитопения;	*часто:* анемия, тромбоцитопения;
редко: панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка;	*нечасто*: панцитопения, лейкопения. Картина крови возвращается к норме после отмены препарата *(см. Раздел «Особые указания»)*;
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).	*редко:* нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, макроцитарная анемия, макроцитоз, агранулоцитоз,
Со стороны нервной системы	*частота неизвестна*: 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). Спонтанные синяки и кровотечения свидетельствуют о необходимости отмены препарата и проведения
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.	обследования *(см. Раздел «Особые указания»).* *Со стороны нервной системы* *очень часто*: тремор; *часто:* переходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость, экстрапирамидные расстройства, головная боль, ступор, судороги, нарушение памяти, нистагм; *нечасто:* атаксия; кома, энцефалопатия, заторможенность, включая обратимый паркинсонизм, парастезия; *редко:* деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимая в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата, когнитивные нарушения. Несколько редких случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящих 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,

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*	наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты *(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)*. Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование). Сообщалось о возникновении седативного эффекта. При монотерапии он возникал в редких случаях в самом начале лечения и обычно носил временный характер. Также отмечались внезапная агрессия, гиперактивность и нарушение поведения. *Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *часто:* глухота (причинно-следственная связь не установлена). *Со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто*: тошнота; *часто:* боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся

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	приеме препарата обычно исчезают через несколько дней. Частоту нежелательных явлений можно снизить, принимая препарат после еды; *нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом *(см. Раздел «Особые указания»).* *Со стороны почек и мочевыводящих путей* *редко*: энурез, синдром Фанкони (дефект функции проксимальных почечных канальцев, приводящий к глюкозурии, аминоацидурии, фосфатурии и урикозурии). Имеется несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен. *Со стороны кожи и подкожных тканей* *часто:* преходящая или дозозависимая алопеция (рост волос обычно возобновляется в течение шести месяцев, при этом волосы могут стать более вьющимися, чем раньше), гиперчувствительность; *нечасто:* ангионевротический отек, сыпь;

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	*редко:* токсический эпидермальный некролиз *(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)*, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, сыпь, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); *очень редко:* гирсутизм, акне. *Со стороны обмена веществ и питания* *часто:* повышение аппетита, гипонатриемия; *редко:* изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата. При возникновении рвоты, атаксии, помутнения сознания следует прекратить лечение препаратом *(см. Раздел «Особые указания»)*. *Эндокринные нарушения* *нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; *редко:* гипотиреоз.

усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия; *частота неизвестна*: галлюцинации.	*Со стороны сосудов* *часто*: кровоизлияния *(см. Раздел «Особые указания»)*; *нечасто*: васкулит. *Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *нечасто*: снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии; *редко*: системная красная волчанка *(см. Раздел «Особые указания»)*. Данные по влиянию вальпроевой кислоты на костный метаболизм отсутствуют. *Общие нарушения* *нечасто:* небольшие периферические отеки. *Лабораторно-инструментальные 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 *(см. Раздел «Особые указания»)*; *редко:* снижение содержания факторов свертывания крови,

	патологические результаты исследований свертывания крови. *Со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто:* поражения печени Сообщалось о случаях развития тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность, иногда приводившую к летальному исходу. Возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое является преходящим. *(см. Раздел «Особые указания»).* *Со стороны половых органов и молочной железы* *часто:* дисменорея; *нечасто*: аменорея; *редко*: мужское бесплодие, поликистоз яичников; *очень редко:* гинекомастия. *Со стороны дыхательной системы* *нечасто*: плевральный выпот. *Нарушения психики* *часто:* агрессия, ажитация, нарушение внимания; *редко:* изменения поведения,

	психомоторная гиперактивность, нарушение обучения Подобные нежелательные явления встречаются преимущественно у детей. *Врожденные, наследственные и генетические нарушения (см. Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).* *Новообразования* *редко*: миелодисплатический синдром.
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	**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	необходимости, коррекция доз. Одновременное применение с оланзапином может вызвать появление нежелательных реакций, таких как нейтропения, тремор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение аппетита, увеличение массы тела, нарушение речи, сонливость. *Клозапин и галоперидол* При одновременном применении с клозапином или галоперидолом никаких существенных взаимодействий не наблюдалось. *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

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	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

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	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

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*	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,*

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	*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 и хлорохин* Мефлохин и хлорохин ускоряют метаболизм вальпроевой кислоты, способны вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно развитие эпилептического припадка. *Колестирамин* может уменьшать всасывание вальпроевой кислоты. *Препараты зверобоя продырявленного* При одновременном применении

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	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).

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	*Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)* Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами приводило к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии и 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

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*	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-прогестогенные 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*

средства При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.	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.
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.	**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.
Производитель Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000, Любляна, Словения. Произведено: Салютас Фарма ГмбХ,	**Производитель** *Держатель РУ:* Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

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.	*Произведено:* Салютас Фарма ГмбХ, Германия. ***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 отдела регистрации

Б. Мравинец

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "САНДОЗ" "SANDOZ" Для документов * МОСКВА *