

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вальпроевая кислота, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Вальпроевая кислота, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вальпроевая кислота.

Вальпроевая кислота, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 199,80 мг вальпроата натрия (в пересчете на 100 % вещество), 87,00 мг вальпроевой кислоты (в пересчете на вальпроат натрия – 100,20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Вальпроевая кислота, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 333,00 мг вальпроата натрия (в пересчете на 100 % вещество), 145,00 мг вальпроевой кислоты (в пересчете на вальпроат натрия – 167,00 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой

белого или почти белого цвета, с риской. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые пациенты

Применение лекарственного препарата Вальпроевая кислота в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами показано пациентам в возрасте старше 18 лет при:

- лечении генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечении синдрома Леннокса-Гасто;
- лечении парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

Дети

Применение лекарственного препарата Вальпроевая кислота в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами показано пациентам детского возраста старше 6 лет при:

- лечении генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечении синдрома Леннокса-Гасто;
- лечении парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Данная лекарственная форма предназначена только для взрослых и детей старше 6-ти лет с массой тела более 17 кг!

Данная лекарственная форма противопоказана для детей младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании)!

Лекарственный препарат представляет собой форму пролонгированного высвобождения действующего вещества. Пролонгированное высвобождение 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

Режим дозирования при эпилепсии

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Следует подбирать минимальную эффективную дозу для предотвращения развития приступов эпилепсии. 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 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 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):

Взрослые и пациенты пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) — в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200–2100 мг).

Дети

- детский возраст 6–14 лет (масса тела 20–40 кг) — 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600–1200 мг);
- детский возраст от 14 до 18 лет (масса тела 40–60 кг) — 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000–1500 мг).

Несмотря на то, что 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 проявляется не сразу, а развивается в течение 4–6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы 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 лекарственную форму препарата не пролонгированного действия, могут быть переведены на препарат пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее другие противоэпилептические препараты, перевод на прием препарата пролонгированного действия следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза другого

противоэпилептического препарата, особенно фенobarбитала. 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 (см. раздел 4.5).

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных аффективных расстройствах

Взрослые

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого, 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 быть увеличена 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, принимающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сут, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

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

Особые группы пациентов

Дети старше 6 лет и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины

Лечение препаратом следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы 4.4, 4.6), а при регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4, 4.6).

Предпочтительным является применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности в случае отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии суточная доза должна делиться как минимум на 2 разовые дозы.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов.

Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

Пациенты пожилого возраста

Несмотря на то, что 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.

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопроотеинемией

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 (одновременно свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно во время еды.

Таблетки пролонгированного действия 300 мг/500 мг можно разделить для облегчения приема индивидуально подобранной дозы.

Таблетки принимают целиком, не раздавливая и не разжевывая их.

4.3. Противопоказания

- Беременность при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4, 4.6).
- Беременность при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.
- Женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4, 4.6).
- Гиперчувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у 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-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы.
- Пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел 4.4).
- Установленный первичный системный дефицит карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией (см. раздел 4.4).
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
- Одновременное применение с мефлохином.
- Одновременное применение с препаратами зверобоя продырявленного.
- Детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе.
- Врожденные ферментопатии.
- Угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).
- Почечная недостаточность (требуется коррекция доз).
- Гипопротеинемия (см. разделы 4.2, 5.2).

- Одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени).
- Одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков).
- Одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).
- Одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты (АСК), 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 на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты (см. раздел 4.5)).
- Одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты).
- Одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии).
- Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами.
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

Особые указания

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

Программа предотвращения беременности

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушения развития центральной нервной системы (ЦНС) у плода.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4, 4.6);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4, 4.6).

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также нарушений психического и физического развития ребенка;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения;

- разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;
- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности.

Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и

нарушений развития ЦНС у плода.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

Тест на беременность

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствии подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

Методы контрацепции

Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надежные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения.

Пациентам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае неиспользования надежного метода контрацепции.

Необходимо использовать, по крайней мере, один надежный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга

метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

Планирование беременности

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.6). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Работник здравоохранения должен убедиться, что:

- пациентки понимают все описанные выше риски;

- пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться к лечащему врачу при планировании беременности.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

Применение вальпроевой кислоты у мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в двух странах, указывают на тенденцию к увеличению риска нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатами во время зачатия, по сравнению с мужчинами, получавшими лечение ламотриджином или леветирацетамом. Данные из третьей страны в настоящее время находятся на этапе анализа. Необходимы дальнейшие исследования этого потенциального риска.

В качестве меры предосторожности врач, назначающий вальпроаты, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске, а также обсудить потребность в эффективных методах контрацепции и возможности альтернативных методов лечения.

Перед началом применения препарата 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, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо провести более тщательное исследование биологических показателей, включая протромбиновый индекс. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и 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

Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, и пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

Подозрение на поражение печени

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

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

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. 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 определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его 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, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали 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 геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до летального исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

При возникновении сильной боли в области живота, тошноты, рвоты и/или анорексии, пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения 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 и попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в т.ч. 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, принимающих препарат, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и 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.

Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов вместо улучшения наблюдалось обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел 4.8).

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Наличие заболеваний, обусловленных дефектами γ -полимеразы (POLG), можно предположить у пациентов с семейным анамнезом или симптомами таких заболеваний, включая энцефалопатию неясного генеза, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ -полимеразы (POLG) (см. раздел 4.3).

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 с развитием ступора или комы. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел 4.3).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, 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 4.3).

Почечная недостаточность

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

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратами вальпроевой кислоты нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от их применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении пациентам с системной красной волчанкой.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность 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 с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота 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 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 II типа

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

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. разделы 4.4 (подраздел «С осторожностью»), 4.5).

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения и необходимости принять меры по соблюдению диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Другие особые указания

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 1,24 моль (или 28,5 мг) натрия в 300 мг или 2,1 моль (или 47,5 мг) натрия в 500 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазетины: вальпроевая кислота может потенцировать действие других 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, 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 и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазетин: 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 соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.

Ламотриджин: вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 %.

Оланзапин: вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид: вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида, которое зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен у данной популяции пациентов.

Пропофол: вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций 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 тем, что одновременное применение нимодипина с вальпроевой кислотой может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50 % (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид: одновременный 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, 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).

Фелбамат: при одновременном применении с вальпроевой кислотой клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22–50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

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 (АСК): при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты (включая варфарин и другие производные кумарина): при одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин: возможно увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (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.

Рифампицин: может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты.

Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир): снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Колестирамин: может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном приеме.

Эстроген-содержащие препараты: препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Другие взаимодействия

Топирамат или ацетазоламид: развитие энцефалопатии и/или гипераммониемии может быть связано с одновременным применением вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин: при одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты: при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам: в единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные препараты: при одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4, 4.6);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4, 4.6).

Беременность

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 грызунах, показали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты.

Было установлено, что вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

Тератогенность и врожденные пороки развития

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту формирования 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, фенobarбиталом и ламотриджином соответственно.

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

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев малых и тяжелых пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают в себя дефект нервной трубки, дисморфизм лица, расщелины неба, краниостеноз, порок сердца, почек и мочеполовой системы, дефект конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма).

Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект), и/или прямого токсического действия на органы слуха. Описаны случаи развития односторонней и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Исходы известны не для всех случаев. Статус большинства случаев с известным исходом – отсутствие выздоровления. Рекомендуется проводить мониторинг признаков и симптомов, связанных с ототоксичностью.

Нарушения психического и физического развития детей

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой такой риск отсутствует, 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, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30–40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и 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 вальпроевой кислоты, был в среднем на 7–10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию других противоэpileптических препаратов. Несмотря на то, что нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергшихся 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, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно трех–пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм, по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Имеются данные, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется повышенный, приблизительно в 1,5 раза, риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны 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 (то есть риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска формирования пороков развития плода являются: дозировка более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат противопоказан в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.3, 4.4, 4.6); в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

Риск для детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой во время зачатия

Данные двух стран ретроспективного обсервационного исследования электронных медицинских карт, проведенного в трех скандинавских странах, указывают на тенденцию к увеличению риска нарушений нервно-психического развития детей (в возрасте от 0 до 11 лет), рожденных от

мужчин, получавших лечение вальпроатами во время зачатия, по сравнению с мужчинами, которые получали лечение ламотриджином или леветирацетамом. Данные из третьей страны в настоящее время находятся на этапе анализа. Необходимы дальнейшие исследования этого потенциального риска.

Этот потенциальный риск, необходимость эффективной контрацепции и возможность применения альтернативных вариантов терапии должны обсуждаться с пациентами мужского пола, имеющими репродуктивный потенциал.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее, препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения или возможности прекращения применения препарата должен решаться до начала его применения или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат, планирует беременность (см. разделы 4.4, 4.5).

Планирование беременности

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения

контрацепции (см. раздел 4.4). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Беременные женщины

Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения, при эпилепсии (см. разделы 4.3, 4.4), и противопоказано при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом (см. раздел 4.4).

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности.

Если, несмотря на известный риск применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности, женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании «биполярные аффективные расстройства» следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;
- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной

эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, по сравнению с другими лекарственными формами;

- по возможности, еще 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, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты;
- следует проводить постоянную (в том числе и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к летальному исходу. Данный геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенobarбиталом 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, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время III триместра беременности.

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

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

Лактация

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1–10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приеме препарата, однако при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, в особенности вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.8). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел 4.8).

Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вождение и управление транспортными средствами противопоказано.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Редко: миелодиспластические синдромы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел .4.4).

Нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме).

Редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО)) (см. разделы 4.4). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Эндокринные нарушения

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. раздел 4.6).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников);

Редко: гипераммониемия* (см. раздел 4.4), 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, развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии и других неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел 4.4).

Психические нарушения

Часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании 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.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушение памяти, головная боль, нистагм, головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут).

Нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезии, утяжеление судорог (см. раздел 4.4).

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 или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенobarбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы 4.4 и 4.6).

Нечасто: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные нарушения

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. Эти реакции можно уменьшить при приеме препарата 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 4.4).

Частота неизвестна: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

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 4.4).

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. пункты «Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез» и «Эндокринные нарушения» данного подраздела), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. пункт «Эндокринные нарушения» данного подраздела), нарушения со стороны 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 и курчавости волос или наоборот — появление курчавости 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих вальпроевую кислоту. Механизм влияния вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани не установлен.

Редко: системная красная волчанка (см. раздел 4.4), рабдомиолиз (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: непроизвольное мочеиспускание.

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 репродуктивной системы и молочных желез

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников.

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

Врожденные, семейные и генетические нарушения

Тератогенный риск (см. раздел 4.6).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским

работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых
нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные
системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов
Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Описывают 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 системы 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую активность в отношении различных типов эпилепсий.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и активирует ГАМК-ергическую передачу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %.

Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата.

При приеме таблеток вальпроевой кислоты 500 мг в дозе 1000 мг/сутки минимальная плазменная концентрация ($C_{\min}$) составляет $44,7 \pm 9,8$ мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) – $81,6 \pm 15,8$ мкг/мл. Время

достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}) составляет $6,58 \pm 2,23$ ч. Равновесная плазменная 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, т.к. 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 пациентов молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг массы тела.

Связь вальпроевой кислоты 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 гипопроотеинемии 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 головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота выделяется в грудное молоко. 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.

Биотрансформация

Метаболизм вальпроевой кислоты 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 P450: в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Элиминация

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 ($T_{1/2}$) составляет 15–17 ч. При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месяцев близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

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

Согласно литературным данным, у некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20 %, что могло привести к уменьшению ее сывороточной концентрации (см. раздел 4.5). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность.

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием.

Особые группы пациентов

Особенности фармакокинетики при беременности

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

Форма пролонгированного действия обладает следующими характеристиками:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением $C_{\max}$ (снижение $C_{\max}$ приблизительно 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.

Плацентарный барьер

Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. В ряде источников отмечается, что концентрация в пуповине новорожденных детей

в ряде случаев была такой же или несколько выше, чем концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови матери.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза

Этилцеллюлоза

Натрия сахаринат

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный

Вспомогательные вещества оболочки:

Гипромеллоза

Метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1)

Тальк

Титана диоксид

Триацетин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 50 или 100 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой из полиэтилена или полипропилена с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой.

На банки наклеивают этикетки самоклеящиеся.

По 6, 10 или 20 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток или по 3,5 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АВВА РУС»

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел./факс: + 7 (495) 956-75-54.

avva-rus.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АВВА РУС»

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел./факс: + 7 (495) 956-75-54.

Электронная почта: drug.safety@avva-rus.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вальпроевая кислота доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.

**Карта пациента, принимающего препарат, содержащий
вальпроевую кислоту.**

Контрацепция и беременность.

Что Вам необходимо знать*?

- Препараты, содержащие вальпроевую кислоту, - эффективные лекарственные средства для лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства.
- Прием препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности может причинить серьезный вред будущему ребенку.
- Всегда используйте эффективный метод контрацепции без перерывов в течение всего курса лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту.
- Не забывайте посещать Вашего лечащего врача, по крайней мере, один раз в год.
- Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
- Никогда не прекращайте прием препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, до тех пор, пока Ваш лечащий врач не скажет сделать это, поскольку Ваше состояние может ухудшиться.
- Если Вы планируете беременность, не прекращайте прием препарата, содержащего вальпроевую кислоту, самостоятельно и не прерывайте контрацепцию до консультации с Вашим лечащим врачом.
- Если Вы считаете, что беременны, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу.
- Попросите лечащего врача дать Вам подробную информацию о препарате.

** Информация применима ко всем девушкам и женщинам с детородным потенциалом, принимающим препараты, содержащие вальпроевую кислоту. Сохраните эту информацию, чтобы обратиться к ней в случае необходимости.*