

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

МИРОДЕП лонг, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.

МИРОДЕП лонг, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вальпроевая кислота и вальпроат натрия

МИРОДЕП лонг, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 199,8 мг вальпроата натрия и 100,2 мг вальпроевой кислоты (в пересчёте на вальпроат натрия).

МИРОДЕП лонг, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит 333 мг вальпроата натрия и 167 мг вальпроевой кислоты (в пересчёте на вальпроат натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

МИРОДЕП лонг, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета с риской. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

МИРОДЕП лонг, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого или почти белого цвета с риской. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Взрослые пациенты: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэpileптическими средствами для:

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

Пациенты детского возраста старше 6 лет: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэpileптическими средствами для:

- лечения генерализованных эpileптических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечения синдрома Леннокса-Гасто;
- лечения парциальных эpileптических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат МИРОДЕП лонг представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Пролонгированное высвобождение позволяет избежать резких изменений концентрации вальпроевой кислоты в крови после приёма препарата и длительно поддерживать постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови.

Данная лекарственная форма предназначена только для взрослых и детей старше 6-ти лет (из-за риска попадания таблетки в дыхательные пути при глотании она противопоказана детям младше 6 лет)!

Режим дозирования

Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать 1 или 2 раза в сутки, предпочтительно во время приёма пищи (приём 1 раз в сутки возможен при хорошо контролируемой эpileпсии).

Маниакальные эпизоды при биполярных аффективных расстройствах

Доза подбирается и контролируется лечащим врачом индивидуально. Суточная доза устанавливается с учётом возраста и массы тела пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг/кг массы тела (в пересчёте на вальпроат натрия). Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных аффективных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчёте на вальпроат натрия) в сутки. Доза подбирается в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента.

Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эpileпсия

При монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5–10 мг/кг массы тела (в пересчёте на вальпроат натрия), затем её затем повышают на 5 мг/кг каждые 4–7 дней до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эpileпсии.

Средняя суточная доза:

- для детей от 6 до 14 лет — 30 мг/кг массы тела;
- для подростков 14–18 лет — 25 мг/кг массы тела;
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела — 60 кг и выше) — 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	Масса тела	Средняя суточная доза* (мг/сутки)
Дети от 6 до 14 лет	20-40 кг	600-1200 мг
Подростки от 14 лет	40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

*доза указана в пересчёте на количество миллиграммов вальпроата натрия.

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем 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.

Несмотря на то, что суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Чёткой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата подбирается, главным образом, на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению в случаях, когда эпилепсия не поддается контролю или имеются подозрения на развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности, дозозависимых, так как при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации, поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приёмом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, наблюдаемые у пациентов пожилого возраста имеют ограниченную клиническую значимость, доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с клиническим эффектом (достижением контроля над приступами эпилепсии).

Пациенты с нарушением функции почек 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 при подборе дозы.

Пациенты, ранее принимавшие другие противоэпилептические препараты

Для пациентов, ранее принимавших противоэпилептические препараты, перевод на терапию препаратом МИРОДЕП лонг следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата приблизительно в течение 2-х недель. При этом сразу следует снижать дозу другого противоэпилептического препарата, особенно фенobarбитала. Если необходимо

отменить противоэpileптический препарат, который принимался ранее; его отмена должна проводиться постепенно.

При необходимости назначения комбинированной терапии с вальпроевой кислотой, другие противоэpileптические препараты следует добавлять к лечению постепенно (см. раздел 4.5.).

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

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

Препарат не следует применять у детей и подростков женского пола и женщин с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся см. разделы 4.4. и 4.6.). При регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4. и 4.6.).

В исключительных случаях, когда вальпроевая кислота является единственным вариантом лечения женщин с эпилепсией во время беременности, предпочтительным является её применение в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением.

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

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

Дети

Оценка эффективности применения препарата для лечения маниакальных эпизодов при биполярных аффективных расстройствах у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилась.

Способ применения

Внутрь, суточную дозу рекомендуется принимать предпочтительно во время приёма пищи. Таблетки принимают целиком, не раздавливая и не разжёвывая. Для облегчения индивидуального подбора дозы таблетки пролонгированного действия МИРОДЕП лонг 300 мг и 500 мг можно разделять на равные дозы по риске.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семи-натрия, вальпромиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- беременность при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;

- женщины с сохранным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников;
- тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжёлые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печёночная 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, у детей младше 2-х лет (см. раздел 4.4.);
- 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);
- гипопротейнемия (см. разделы 4.2. и 5.2.);
- одновременный приём нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска развития поражения печени);
- одновременный приём 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 приём нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- одновременный приём фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, не прямых 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 эстрогенсодержащими препаратами;
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приёме 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 развития врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребёнка.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано (см. раздел 4.6.):

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

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 выполнения предлагаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом;
- убедиться в том, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений нервно-психического развития ребёнка;
- 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. Пациенткам доступны образовательные материалы с соответствующими предупреждениями по применению вальпроевой кислоты у женщин с сохраненной детородной функцией, а также подробная информация о Программе предупреждения беременности, для того, чтобы помочь медицинским работникам и пациентам избежать воздействия вальпроевой кислоты во время беременности. Всем женщинам с сохраненной детородной функцией, применяющим вальпроевую кислоту, доступны брошюра для пациенток и карта пациента.
 - Ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках следует использовать в начале лечения вальпроевой кислотой и во время каждого ежегодного визита к врачу, а также, когда женщина планирует беременность или узнала о своей беременности. Врачам доступно Руководство для специалистов здравоохранения с информацией о рисках применения вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и беременных женщин.

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.

Пациенткам рекомендуется не прекращать применение вальпроевой кислоты и незамедлительно обратиться к врачу в случае планирования беременности или подозрения на беременность.

Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациентки детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребёнка, включая величину этих рисков для детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислотой;
- у пациенток, у которых наступило менархе, лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой 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 медицинским работником отрицательного результата теста на беременность (анализ крови

на беременность), чтобы исключить непреднамеренное применение 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 2 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 приёма. 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 (используя ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках), при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

Планирование беременности

При наличии эпилепсии у женщины, которая планирует беременность, специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен пересмотреть терапию вальпроевой кислотой и рассмотреть альтернативные варианты лечения. 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 ребёнка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

При наличии биполярного аффективного расстройства у женщины, которая планирует беременность, необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения биполярных аффективных расстройств. Лечение вальпроевой кислотой следует прекратить перед зачатием и до прекращения применения средств контрацепции. При необходимости следует рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения.

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. Все пациентки, которые применяют вальпроевую кислоту во время беременности, и их партнеры должны обратиться к врачу, для оценки воздействия препарата и получения рекомендаций относительно выявленной беременности.

Медицинский работник 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.

Контроль функции печени

Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов в группе риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печёночных» 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 повторное клиническое и лабораторное обследование.

Контроль времени кровотечения и количества форменных элементов в периферической крови

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.

Тяжёлое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Описаны отдельные случаи развития тяжёлых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противосудорожных препаратов, дети с тяжёлыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических заболеваний (включая митохондриальные нарушения, такие как дефицит карнитина, нарушения карбамидного цикла (цикла мочевины), мутации ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент у-полимеразу (POLG)) или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

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

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 приступов у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов (при применении препарата у пациентов детского возраста — членов их семей) 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 поражений печени

Функциональные пробы печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска (см. раздел 4.5.). 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 «печёночных» 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 приём должен быть также прекращен.

Панкреатит

В очень редких случаях сообщалось о тяжёлых формах панкреатита у детей и взрослых (иногда с летальным исходом), 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 ребёнка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжёлые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печёночная 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 необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них
Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять клинические симптомы митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врождёнными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу; например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты была связана более высокая частота развития острой печёночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с наличием в семейном анамнезе таких заболеваний или симптомами, указывающими на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, 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

(см. раздел 4.3.).

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины) и риск развития гипераммониемии

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения препаратами вальпроевой кислоты (см. раздел 4.3).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при наличии в семейном анамнезе случаев гибели новорожденного или ребёнка, до начала лечения вальпроевой кислоты должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствие аммиака и его соединений в крови) натощак и после приёма пищи (см. раздел 4.3.).

Пациенты с риском развития гипокарнитинемии

Применение вальпроевой кислоты может инициировать возникновение или ухудшать симптомы гипокарнитинемии, что может привести к развитию гипераммониемии и, как следствие, гипераммониемической энцефалопатии. Другие симптомы, такие как гепатотоксичность, гипокетотическая гипогликемия, миопатия, кардиомиопатия, рабдомиолиз, синдром Фанкони, наблюдались, в основном, у пациентов с факторами риска развития гипокарнитинемии или ранее существовавшей гипокарнитинемией. Вальпроевая кислота может снижать концентрации карнитина в крови и тканях, что приводит к нарушению митохондриального метаболизма, включая митохондриальный цикл мочевины. Риск развития симптоматической гипокарнитинемии при лечении вальпроевой кислотой повышен при:

- метаболических нарушениях, включая митохондриальные нарушения, связанные с карнитином;
- нарушениях поступления карнитина с пищей;
- возрасте младше 10 лет;
- одновременном применении препаратов, конъюгированных с пивалатом, или других противоэпилептических средств.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах гипераммониемии (атаксия, нарушение сознания, рвота) для проведения дальнейшего обследования. При появлении симптомов гипокарнитинемии следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Применение вальпроевой кислоты у пациентов с установленным первичным системным дефицитом карнитина и скорректированной гипокарнитинемией возможно только в том случае, если польза терапии вальпроевой кислотой превышает риск для этих пациентов и отсутствует альтернативная терапия. У этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет рецидива гипокарнитинемии.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приёме вальпроевой кислоты. У таких пациентов следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратами вальпроевой кислоты нарушения функции иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от

их применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении пациентам с системной красной волчанкой.

Почечная недостаточность

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

Увеличение массы тела

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

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие 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 эстрогенсодержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5.).

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток суицида на 0,19% у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24% у пациентов, принимавших эти препараты для лечения эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого явления неизвестен.

Поэтому пациентов, принимающих препарат, следует постоянно контролировать на предмет появления суицидальных мыслей и попыток суицида, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток суицида немедленно обратиться к врачу.

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.

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

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

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме того, 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.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Другие особые указания

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины, поэтому при их одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты 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 счёт уменьшения его печёночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития чрезмерного седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона, что приводит к усилению выраженности его побочных эффектов (таких как седативное действие). При длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблю-

дение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы при-мидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина и повышает концентрацию свободной фракции фенитоина (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печёночный метаболизм) с возможностью развития симптомов передозировки. При одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты 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, поскольку 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 его $T_{1/2}$ почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжёлых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, снижение дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению его токсичности.

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 повышению плазменной концентрации руфинамида, которое зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, у которых этот эффект более выражен.

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 приёма внутрь, и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Вероятно усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50% (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

При одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени

Эти препараты (например, фенитоин, фенobarбитал, 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 её одновременного применения с фенитоином или фенobarбиталом. Пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет развития гипераммониемии (некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла — цикла мочевины).

Одновременное применение вальпроата с другими противосудорожными препаратами увеличивает риск поражения печени, особенно у детей раннего возраста

Фелбамат

При одновременном применении снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22–50% и, соответственно, увеличивает её плазменные концентрации. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Ацетилсалициловая кислота

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. Из-за риска гепатотоксичности следует избегать одновременного назначения салицилатов (особенно у детей).

Непрямые антикоагулянты (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 её печёночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при её одновременном применении с карбапенемами: за 2 дня совместной терапии наблюдалось значительное снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови (60–100%), 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 уменьшению её терапевтического действия (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 приёме.

Эстрогенсодержащие препараты

Препараты, содержащие эстроген (включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы), увеличивают клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению её сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению её эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (частота приступов, контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Метамизол

При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность (контроль эпилептических приступов или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Другие взаимодействия

Пивалатные конъюгаты

Следует избегать одновременного применения вальпроата с конъюгатами пивалата (цефдиторенпивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам и пивампициллин) из-за повышенного истощения запасов карнитина. Пациенты, у которых одновременное применение неизбежно, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков и симптомов гипокарнитинемии.

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 своевременного выявления признаков 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.

Одновременное применение с каннабидиолом повышает активность «печёночных» трансаминаз. В клинических исследованиях у пациентов всех возрастов, которые одновременно принимали вальпроаты и каннабидиол в дозах 10–25 мг/кг, у 19% пациентов отмечалось повышение активности АЛТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы. При одновременном применении вальпроата с другим потенциально гепатотоксическим противосудорожным средством, каннабидиолом, следует надлежащим образом контролировать функцию печени. В случае значительных отклонений показателей функции печени следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении лечения.

Клоназепам

В единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные средства

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. раздел 4.4.);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 4.4.).

Беременность

Тератогенность, врождённые пороки и нарушения нервно-психического развития у детей, рождённых от матерей, получавших лечение вальпроевой кислотой

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов и 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 вальпроевой кислоты во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах, продемонстрировали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты.

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

Тератогенность и врождённые пороки развития при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту формирования малых и тяжёлых пороков развития, в частности, врождённых 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 валь-

проевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэpileптических препаратов. Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота формирования врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла около 11%. Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжёлых врожденных пороков развития в общей популяции, составляющий 2–3%.

Риск тяжёлых врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия комбинированной противоэpileптической терапии, включающей вальпроевую кислоту, выше, чем при комбинированной противоэpileптической терапии без вальпроевой кислоты. При монотерапии вальпроевой кислотой этот риск является дозозависимым, а имеющиеся данные предполагают, что при комбинированной противоэpileптической терапии с вальпроевой кислотой он также остаётся дозозависимым (невозможно установить пороговую дозу, ниже которой риск отсутствует).

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев малых или тяжелых врожденных пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, дисморфизм лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты 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. Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может приводить к порокам развития глаз (включая колобому, микрофтальм). Они были зарегистрированы в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут оказывать влияние на зрение.

Нарушения нервно-психического развития детей при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на нервно-психическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. Риск нарушений нервно-психического развития (включая аутизм), по-видимому, является дозозависимым, когда вальпроевая кислота применяется в виде монотерапии, но пороговую дозу, ниже которой такой риск отсутствует, установить не представляется возможным. Если вальпроевая кислота назначается в комбинированной терапии с другими противоэpileптическими препаратами во время беременности, риски нарушений нервно-психического развития у детей также значительно повышаются по сравнению с такими рисками у детей из общей популяции или рождённых от матерей с эпилепсией, не получавших лечение. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен и риск не исключен на протяжении всей беременности.

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

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия 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 наблюдения, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно 3-кратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно 5-кратное увеличение риска), по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность (приблизительно в 1,5 раза) развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

У женщин как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты связаны с неблагоприятным исходом беременности. Доступные данные показали повышенный риск тяжёлых врождённых пороков развития и нарушений нервно-психического развития как при монотерапии вальпроевой кислотой, так и при комбинированной противоэpileптической терапии, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроевую кислоту.

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 европейских странах, указывает на тенденцию к увеличению риска нарушений нервно-психического развития детей (в возрасте от 0 до 11 лет), рождённых 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 эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие 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 эстрогенсодержащих 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. и 4.5.).

Планирование беременности

При наличии эпилепсии у женщины, которая планирует беременность, специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен пересмотреть терапию вальпроевой кислотой и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо сделать все возможное, чтобы переклассифицировать 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.

При наличии биполярного аффективного расстройства у женщины, которая планирует беременность, необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения биполярных аффективных расстройств. Лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено перед зачатием и до прекращения контрацепции (см. раздел 4.4.). При необходимости следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Беременные женщины

Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии (см. разделы 4.3. и 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» лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено;
- 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 приёмов. 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 приём фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки (вместе с тем имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают её профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты);
- все пациентки, которые применяют вальпроевую кислоту во время беременности, и их партнеры должны обратиться к врачу, для оценки воздействия препарата и получения рекомендаций относительно выявленной беременности. следует проводить постоянную (в том числе 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 свёртывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к летальному исходу. Данный геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Новорожденным, 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 свёртывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в III триместре беременности, а также 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 возникнуть 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, её концентрация в молоке составляет 1–10% от её концентрации в сыворотке крови.

Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приёме 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. 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

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

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

редко: миелодиспластические синдромы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: анемия, тромбоцитопения; *нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без неё. После отмены препарата картина крови возвращается к норме); *редко:* нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз, снижение содержания факторов свёртывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свёртываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (см. разделы 4.4. и 4.6.)).

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведении обследования.

Эндокринные нарушения:

нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций 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:* гипераммониемия¹, ожирение.

Психические нарушения:

часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность², агитация², нарушение внимания²; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); *редко:* поведенческие расстройства², психомоторная гиперактивность², нарушения способности к обучению²; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

Нарушения со стороны нервной системы:

¹ могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения, а также гипераммониемии, сопровождающейся проявлением неврологической симптоматики (энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), что требовало прекращения приёма вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

² нежелательные реакции, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

очень часто: тремор; *часто*: экстрапиримидные расстройства, ступор³, сонливость, судороги¹, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут); *нечасто*: кома¹, энцефалопатия¹, летаргия¹, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезии, утяжеление судорог; *редко*: обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; *частота неизвестна*: седация.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто: глухота (как обратимая, так и необратимая).

Нарушения со стороны сосудов:

часто: кровотечения и кровоизлияния; *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 (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; *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 свёртывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печёночных» трансаминаз в крови; печёночная 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 или поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза, нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа; *нечасто*: ангионевротический отёк, 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 волос

³ ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были как изолированными, так и сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

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, рабдомиолиз.

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.

Врожденные, семейные и генетические нарушения:

тератогенный риск (см. раздел 4.6.).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

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.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Дети

Профиль безопасности вальпроата при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, но некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей, либо степень их проявления более тяжелая в сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3-х лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, ажитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей.

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»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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. Описаны случаи развития внутричерепной гипертензии, связанной с отёком головного мозга.

Прогноз массивной передозировки обычно благоприятный, но были случаи смерти.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз 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 часов после приёма препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным приём 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 функцию печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжёлых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия. Если передозировка вальпроата вызывает гипераммониемию, можно внутривенно вводить карнитин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01

Механизм действия

Основной механизм действия, по-видимому, связан с влиянием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: она повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе и активирует ГАМК-ергическую передачу.

Фармакодинамические эффекты

Вальпроевая кислота оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приёме внутрь близка к 100%. Приём пищи не

влияет на фармакокинетический профиль препарата.

При приёме МИРОДЕП лонг в дозе 1 г/сут минимальная плазменная концентрация ($C_{\min}$) составляет $44,7 \pm 9,8$ мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) составляет $81,6 \pm 15,8$ 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 приёма 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 печёночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжёлой форме почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5–20%.

При гипопротейнемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракция) не меняется или даже снижается из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от её концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота выделяется с грудным молоком. При достижении равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови содержание в грудном молоке составляет 1–10% от её 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 индуцирует 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 сочетании с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень этих изменений зависит от выраженности индукции микросомальных ферментов печени другими противоэpileптическими 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 наблюдается 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 потенциально может привести к уменьшению её 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.

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличивается её почечный и печёночный клиренс. При этом, несмотря на приём препарата в неизменной дозировке, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме того, при беременности может изменяться связывание вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может привести к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Таблетки пролонгированного действия обладают следующими особенностями:

- отсутствием времени задержки всасывания после приёма;
- 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 приёма;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови.

Плацентарный барьер

Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. В некоторых публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине, отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода, была такой же или несколько выше, чем в сыворотке крови у матери.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния алюмоинетасиликат

Гипролоза

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Гипромеллоза Е6

Титана диоксид

Макрогол 6000

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок хранения

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности для лекарственных средств с контролем первого вскрытия, укупоренную крышкой с силикагелем или крышкой без силикагеля с силикагелем в пакете.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала холодной формовки Оптиформ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984–28–40

Факс: +7 (495) 984–28–41

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984–28–40

Факс: +7 (495) 984–28–41

E-mail: obninsk@mirpharm.ru

Контакты для сбора сообщений о нежелательных реакциях:

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984–28–47

E-mail: pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13627
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИРОДЕП лонг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>