

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

Депакин хроно, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Депакин хроно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вальпроат натрия и вальпроевая кислота.

Депакин хроно, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 199,8 мг вальпроата натрия и 87 мг вальпроевой кислоты.

Депакин хроно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 333 мг вальпроата натрия и 145 мг вальпроевой кислоты.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Депакин хроно, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, практически белого цвета, с риской с обеих сторон.

Депакин хроно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, практически белого цвета, с риской с обеих сторон.

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

Взрослые пациенты: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечение синдрома Леннокса–Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- лечение и профилактика биполярного аффективного расстройства.

Дети в возрасте 6 лет и старше: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Депакин хроно представляет собой лекарственную 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 для предотвращения развития приступов эпилепсии дозу. Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л). При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5–10 мг/кг массы тела, которую затем постепенно повышают каждые 4–7 дней из расчета 5 мг/кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

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

- взрослые и пациенты пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше): в среднем 20 мг/кг массы тела (1200–2100 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 вальпроевой кислоте.

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

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4–6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

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 Депакин не пролонгированного действия, могут быть переведены на препарат Депакин хроно сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярном аффективном расстройстве

Взрослые

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого, в клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг/кг массы тела, также показала приемлемый профиль безопасности.

Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать 1 или 2 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. Пациенты, принимающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией

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

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, принимавшие ранее другие противоэпилептические препараты

Для пациентов, принимавших ранее другие противоэпилептические препараты, перевод на прием препарата Депакин хроно следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2-х 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 препаратами их следует добавлять к лечению постепенно (см. раздел 4.5.).

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

Лечение препаратом следует начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства. 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 предупреждения беременности (см. разделы 4.4., 4.6.).

В исключительных случаях, когда вальпроевая кислота является единственным вариантом лечения женщин с эпилепсией во время беременности, предпочтительным является

применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Суточную дозу препаратов, не имеющих лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, следует разделить на 2 приема.

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 снижению 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) в начале применения или при отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов. (см. раздел 4.5.).

Дети

Оценка эффективности применения препарата для лечения маниакальных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилась.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно во время приема пищи.

Таблетки принимают целиком, не раздавливая и не разжевывая.

Таблетки пролонгированного действия 300 мг и 500 мг можно разделить для облегчения проглатывания.

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

Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

4.3 Противопоказания

- беременность при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- беременность при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства;
- женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности (см. разделы 4.4. и 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, у детей младше 2-х лет (относится к применению лекарственных форм препарата Депакин, которые предназначены для приема детьми) (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;
- комбинация с мефлохином;
- комбинация с препаратами зверобоя продырявленного;
- детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

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;
- одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (повышенный риск 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, 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 или этих лекарственных средств и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел 4.5.);
- одновременный прием карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитинпальмитилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты);
- одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами.

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

Программа предупреждения беременности

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития (ННПР) у ребенка.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. раздел 4.6.);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства;
- у женщин с репродуктивным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предупреждения беременности (см. разделы 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 репродуктивным потенциалом;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности рисков тератогенного воздействия, а также рисков ННПР у 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 биполярного аффективного расстройства (не реже 1 раза в год) для повторной оценки назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения 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 сохраненным репродуктивным потенциалом, а также подробная информация о Программе предупреждения беременности для того, чтобы помочь медицинским работникам и пациенткам избежать воздействия вальпроевой кислоты во время беременности. Всем женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, 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 медицинских работников с информацией о рисках применения вальпроевой кислоты у

пациенток 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 репродуктивного потенциала.

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

Пациентки детского возраста

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациентки детского возраста/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступило менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и ННПР у ребенка, включая величину этих рисков для детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты;
- у пациенток, у которых наступило менархе, лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой и проанализировать 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 предупреждения 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 репродуктивным 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

Пациентки с репродуктивным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны использовать надежные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения.

Пациенткам с репродуктивным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предупреждения беременности, такие пациентки также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу, если они не используют надежный метод 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 (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 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 биполярного аффективного расстройства. Лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено перед зачатием и до прекращения контрацепции. При необходимости следует рассмотреть альтернативные варианты 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.

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.

Применение препаратов вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола с репродуктивным потенциалом

Данные ретроспективного наблюдательного исследования указывают на повышенный риск ННПР у детей, рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от пациентов мужского пола, получавших лечение ламотриджином или леветирацетамом. Несмотря на ограничения исследования, в качестве меры предосторожности врач, назначающий препараты вальпроевой кислоты, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске. Врачам, назначающим препараты вальпроевой кислоты, следует обсудить с пациентом необходимость применения эффективных методов контрацепции, в том числе для партнерши, во время применения препаратов вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Риск для детей, рожденных от пациентов мужского пола, прекративших прием препаратов вальпроевой кислоты по крайней мере за 3 месяца до зачатия (т. е. при возможности нового сперматогенеза без воздействия вальпроевой кислоты), неизвестен.

Пациентов мужского пола также следует проинформировать о следующих действиях:

- не следует быть донором спермы во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратами вальпроевой кислоты;
- если мужчина планирует зачать ребенка, необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы обсудить альтернативные варианты лечения еще до момента прекращения контрацепции;
- мужчина и его партнерша должны проконсультироваться с лечащим врачом в случае беременности, если партнер принимал препараты вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Пациентов мужского пола также следует проинформировать о необходимости регулярного (не реже одного раза в год) посещения специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярного аффективного расстройства (для оценки терапии). Не реже одного раза в

год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты вальпроевой кислоты терапией выбора. Во время этого визита специалист должен убедиться, что пациент осознал риски и понимает меры предосторожности, необходимые при приеме вальпроевой кислоты (используя Ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках для мужчин с репродуктивным потенциалом, получающих лечение препаратами вальпроевой кислоты). Обучающие материалы доступны для медицинских работников и пациентов мужского пола. Всем мужчинам с репродуктивным потенциалом, принимающим препараты вальпроевой кислоты, рекомендуется ознакомиться с брошюрой для пациентов и картой пациента.

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, дети младше 3-х лет с тяжелыми 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 γ -полимеразу [POLG]) или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты, так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

После 3-х лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической 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 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, 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 снижения протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. Если пациенты принимали одновременно салицилаты, то их прием должен быть также прекращен в целях предосторожности.

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 врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса–Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты была связана более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с наличием в семейном анамнезе таких заболеваний или симптомов, указывающих 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 (POLG) (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 вальпроевой кислотой (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 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.).

Риск 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, таких как 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 карнитинпальмитилтрансферазы (КПТ) типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. У таких пациентов следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Панкреатит

В очень редких случаях сообщалось о тяжелых 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 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 необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и поведение

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

Поэтому пациентов, 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.

Тяжелые кожные нежелательные реакции и ангионевротический отек

При лечении вальпроевой кислотой были зарегистрированы тяжелые кожные нежелательные реакции (ТКНР), такие как синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), мультиформная эритема, а также ангионевротический отек. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и вести тщательное наблюдение за их состоянием. В случае выявления признаков ТКНР или ангионевротического отека необходимо незамедлительно провести обследование и прекратить лечение при подтверждении диагноза ТКНР или ангионевротического отека.

Карбапенемы

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

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.).

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.).

Контроль функции печени

Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов в группе 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.

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.

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

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

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Дети (информация относится к лекарственным формам препарата, которые могут принимать дети младше 3-х лет)

У детей младше 3-х лет при необходимости применения препарата, рекомендуется применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

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

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. Если нет возможности

отслеживать плазменную концентрацию вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

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* 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.

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 кишечником.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (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 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 катаболизма), 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 катаболизм). Поэтому 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, 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 $T_{1/2}$ 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 повышению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению 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 и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50% (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

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

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты

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 одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно развитие эпилептического приступа.

Препараты зверобоя продырявленного

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

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

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

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 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 концентрацию 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.

Эстрогенсодержащие препараты

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.

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.

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 приступов и контроль настроения) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Метотрексат

В некоторых случаях после применения метотрексата описано значительное снижение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови и возникновение судорог. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать клинический ответ (контроль приступов и контроль настроения), и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Другие взаимодействия

Риск поражения печени

Следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов у детей в возрасте до 3 лет из-за риска гепатотоксичности (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение вальпроевой кислоты и нескольких противосудорожных препаратов повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста (см. раздел 4.4.).

В ходе клинических исследований среди пациентов всех возрастов, получавших

одновременно каннабидиол в дозах 10-25 мг/кг и вальпроевую кислоту, у 19% пациентов было зарегистрировано повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы. При одновременном применении вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью, включая каннабидиол, следует вести надлежащее наблюдение за функцией печени, и в случае значительных отклонений показателей печени от нормы рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии (см. раздел 4.4.).

Топирамат или ацетазоламид

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

Кветиапин

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.

Миелотоксические лекарственные препараты

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

Пивалат-конъюгированные средства

Одновременное применение вальпроевой кислоты и пивалат-конъюгированных лекарственных средств, снижающих концентрацию карнитина (таких как цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам и пивампициллин), может приводить к развитию гипокарнитинемии. Одновременное применение этих препаратов с вальпроевой кислотой не рекомендуется. Пациенты, у которых нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов гипокарнитинемии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лечение эпилепсии

- Вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативного лечения.
- Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с репродуктивным потенциалом, кроме случаев, когда соблюдаются условия Программы предупреждения беременности.

Лечение биполярного аффективного расстройства

- Вальпроевая кислота противопоказана во время беременности.
- Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с репродуктивным потенциалом, кроме случаев, когда соблюдаются условия Программы предупреждения беременности.

Беременность

Тератогенность, врожденные пороки и ННПР у детей, рожденных от матерей, получавших лечение вальпроевой кислотой, и мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой

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 при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую 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 метаанализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что приблизительно у 11% детей, родившихся у матерей с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, наблюдались тяжелые врожденные пороки развития. Это больше, чем риск появления тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции (около 2–3%). Риск тяжелых врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия комбинированной противоэпилептической терапии, включая вальпроевую кислоту, выше, чем при комбинированной противоэпилептической терапии, не включающей вальпроевую кислоту. При монотерапии вальпроевой кислотой этот риск является дозозависимым, а имеющиеся данные предполагают, что при комбинированной противоэпилептической терапии с вальпроевой кислотой он также остается дозозависимым. Однако 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 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.

ННПР у детей при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. Риск ННПР (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 противосудорожными препаратами во время беременности, риски ННПР у детей также значительно повышаются по сравнению с такими рисками у детей из общей популяции или рожденных от матерей с эпилепсией, не получавших лечение. Точный гестационный период для риска развития таких нарушений не установлен, и риск не может быть исключен во время всей беременности.

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

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию других противосудорожных 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 3-кратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно 5-кратное увеличение риска), 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 кислотой.

У женщин как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты связаны с неблагоприятным исходом беременности. Доступные данные показали повышенный риск тяжелых врожденных пороков развития и ННПР как при монотерапии вальпроевой кислотой, так и при комбинированной противосудорожной терапии, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроевую кислоту.

Риск для детей, рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение вальпроевой кислотой

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования электронных медицинских карт, проведенного в трех странах Северной Европы, свидетельствуют о повышенном риске ННПР у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение вальпроевой кислотой в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от отцов, получавших ламотриджин или левитирацетам.

Скорректированный совокупный риск ННПР варьировал от 4,0 до 5,6% в группе терапии вальпроевой кислоты по сравнению с 2,3–3,2% в группе монотерапии ламотриджином/левитирацетамом. Согласно результатам метаанализа наборов данных, суммарное скорректированное отношение рисков (ОР) ННПР составило 1,50 (95% ДИ: 1,09–2,07).

Из-за ограничений исследования невозможно определить, какой из изученных подтипов ННПР (нарушение аутистического спектра, умственная отсталость, нарушение общения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, двигательные расстройства) способствует общему повышению риска ННПР. Следует не реже одного раза в год обсуждать с пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом альтернативные варианты лечения и необходимость эффективной контрацепции во время применения вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее, 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. подраздел «С осторожностью» раздела 4.4., раздел 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 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.

При наличии биполярного аффективного расстройства у женщины, которая планирует беременность, необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения биполярного аффективного расстройства. Лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено перед зачатием и до прекращения контрацепции. 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 биполярного аффективного расстройства.

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

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

Женщины с репродуктивным 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 «Биполярное аффективное расстройство» лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено;

- при показании «Эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения «польза – риск». Если после переоценки соотношения «польза – риск» 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 формирования 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 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 в III триместре 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 грудном молоке составляет 1–10% от ее концентрации в сыворотке крови матери.

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.). В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противоэпилептическим препаратом или отменена, или суточная доза была снижена, сообщалось об обратимости снижения мужской фертильности; также отмечались успешные зачатия.

Согласно результатам исследований субхронической и хронической токсичности, случаи дегенерации/атрофии ткани яичек или нарушения сперматогенеза и уменьшения массы яичек наблюдались у взрослых крыс и собак после назначения препарата внутрь в дозах 400 мг/кг/сут и 150 мг/кг/сут соответственно (максимальная доза, при которой не возникает существенного повышения частоты возникновения побочных эффектов или их тяжести (NOAEL) составляет 270 мг/кг/сут у взрослых крыс и 90 мг/кг/сут у взрослых собак).

В исследовании фертильности на крысах применение вальпроевой кислоты в дозах до 350 мг/кг/сут не оказывало воздействия на репродуктивную функцию самцов.

Среди молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только у самцов, которым были назначены дозы, превышающие максимальную переносимую дозу (начиная с дозы 240 мг/кг/сут – внутривенно или внутривенно), при этом гистопатологических изменений выявлено не было.

У самцов при применении переносимых доз не было выявлено нежелательных реакций, связанных с репродуктивными органами (дозы до 90 мг/кг/сут). Значимость результатов оценки изменений в тканях яичек для детской популяции неизвестна.

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 ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

редко: миелодиспластический синдром.

частота неизвестна: приобретенная аномалия Пельгера – Хьюэта.

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 МНО [Международного нормализованного отношения]) (см. разделы 4.4. и 4.6.).

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, алоpecia 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 контролировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников);
редко: гипераммониемия* (см. раздел 4.4.), ожирение;
частота неизвестна: гипокарнитинемия.

*могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел 4.4.).

Психические нарушения:

часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, агитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами);

редко: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения 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*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение;

нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов 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 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.

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, принимая препарат во время или после еды;

нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел 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. «Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез» и «Эндокринные нарушения»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. «Эндокринные нарушения»), 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 волос у лиц с изначально прямыми волосами]);

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

частота неизвестна: гиперпигментация.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты содержащие вальпроевую кислоту. Механизм воздействия препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, на метаболизм костной ткани не установлен;

редко: системная красная волчанка (см. раздел 4.4.), рабдомиолиз (см. подраздел «С осторожностью» раздела 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.

Дети

Профиль безопасности вальпроевой кислоты 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 лекарственного 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

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

адрес: г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

тел.: +7 (7172) 235 135

адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинические проявления острой массивной передозировки: кома 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. В случае развития гипераммониемии, показано внутривенное введение карнитина (для нормализации уровня аммиака).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01.

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 центральной нервной системе (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.

Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций составляет 50–100 мг/л. При приеме таблеток Депакин хроно 500 мг в дозе 1000 мг/сутки минимальная плазменная концентрация ($C_{\min}$) составляет $44,7 \pm 9,8$ мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация ($C_{\max}$) 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 приема препарата.

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

Распределение

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

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

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает 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 противоэпилептических 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 неизменном 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 противоэпилептическими 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 противоэпилептическими препаратами.

$T_{1/2}$ у детей старше 2-месячного возраста близок к таковому 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 ограниченным литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстрогенсодержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20%, что может 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.

Дети

На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2–10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50% больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых 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 приводить 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.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Вальпроевая кислота не оказывала мутагенного действия на бактерии (тест Эймса) или клетки лимфомы мыши L5178Y в локусе тимидинкиназы (исследование клеток лимфомы мышей), а также не индуцировала репарацию ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс. При применении внутрь вальпроевая кислота не вызывала хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс или доминантных летальных мутаций у мышей. Однако в научной литературе описано повышение частоты повреждения ДНК и хромосом (разрывы нитей ДНК, хромосомные aberrации или микроядра) у грызунов при внутрибрюшинном введении вальпроата. Однако значимость этих результатов (полученных при внутрибрюшинном введении) остается неясной.

У пациентов, получавших лечение вальпроевой кислотой, наблюдалось статистически значимое повышение частоты сестринского хроматидного обмена (СХО) по сравнению со здоровыми участниками, не получавшими такого лечения. Однако данные могут быть ненадежными ввиду искажающих факторов. В двух опубликованных исследованиях по

сравнению частоты СХО у пациентов с эпилепсией, получавших лечение вальпроевой кислотой, и пациентов с эпилепсией, не получавших такого лечения, были достигнуты противоречащие друг другу результаты. Биологическое значение повышения частоты СХО до сих пор до конца не изучено.

Канцерогенность

Были проведены испытания на мышах и крысах длительностью 2 года, в ходе которых животные получали вальпроевую кислоту внутрь в дозах приблизительно 80 и 160 мг/кг/сут (указанные дозы являются максимальными переносимыми дозами для данных видов, однако они все же ниже максимальной рекомендуемой дозы для человека, рассчитанной на основании площади поверхности тела). У самцов крыс были зарегистрированы случаи развития подкожной фибросаркомы, у самцов мышей – случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы и бронхоальвеолярной аденомы. Частота развития данных новообразований была незначительно выше, чем в параллельных контрольных группах и сопоставима с частотой развития по данным реестра.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и развитие

Тератогенные эффекты (множественные пороки развития органов плода) были зарегистрированы у мышей, крыс и кроликов.

В опубликованных литературных источниках нарушения поведения также были выявлены у потомков первого поколения мышей и крыс после внутриутробного воздействия на них клинически значимых доз вальпроевой кислоты. У мышей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, нарушения поведения также сохранялись во втором и в третьем поколениях, хотя в третьем поколении они были менее выраженными. Актуальность этих данных для человека неизвестна. Согласно результатам исследований субхронической и хронической токсичности, случаи дегенерации/атрофии ткани яичек или нарушения сперматогенеза и уменьшения массы яичек наблюдались у взрослых крыс и собак после назначения препарата внутрь в дозах 1250 мг/кг/сут и 150 мг/кг/сут соответственно.

В исследовании фертильности на крысах применение вальпроевой кислоты в дозах до 350 мг/кг/сут не оказывало воздействия на репродуктивную функцию самцов.

Среди молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только у самцов, которым были назначены дозы, превышающие максимальную переносимую дозу (начиная с дозы 240 мг/кг/сут - внутривенно или внутривенно), при этом гистопатологических изменений выявлено не было.

У самцов при применении переносимых доз не было выявлено побочных эффектов, связанных с репродуктивными органами (дозы до 90 мг/кг/сут). Значимость результатов оценки изменений в тканях яичек для детской популяции неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Депакин хроно, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза)

Этилцеллюлоза (20 мПа.с)

Сахаринат натрия

Кремния диоксид коллоидный гидратированный

Пленочная оболочка

Метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза)

30% дисперсия полиакрилата при выражении в сухом экстракте

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид

Депакин хроно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Кремния диоксид коллоидный безводный

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза)

Этилцеллюлоза (20 мПа.с)

Сахаринат натрия

Кремния диоксид коллоидный гидратированный

Пленочная оболочка

Метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза)

30% дисперсия полиакрилата при выражении в сухом экстракте

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Девакин хроно, 300 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

По 50 таблеток в полипропиленовый флакон, закрывающийся полиэтиленовой пробкой, с влагопоглотителем.

2 флакона вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Девакин хроно, 500 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

По 30 таблеток в полипропиленовый флакон, закрывающийся полиэтиленовой пробкой, с влагопоглотителем. 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Франция

Санофи Винтроп Индустрия

адрес: 82 авеню Распай 94250 Жантийи

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

адрес: 220004 Минск, ул. Димитрова, д. 5, офис 5/40

тел.: +375-17-329-0770

адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

адрес: 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

тел.: +7 (727) 355 85 05

адрес электронной почты: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004312)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 16 января 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Карта пациента, принимающего лекарственный препарат вальпроевой кислоты

Что Вы должны знать и делать

Все девушки и женщины, принимающие препараты вальпроевой кислоты и способные забеременеть:

- вальпроевая кислота может причинить серьёзный вред плоду при приёме препарата матерью во время беременности;
- всегда используйте эффективные методы контрацепции без перерыва в течение всего периода лечения вальпроевой кислотой;
- если Вы подозреваете, что беременны, немедленно обратитесь к врачу;
- посещайте Вашего врача не реже одного раза в год.

Мужчины, принимающие препараты вальпроевой кислоты:

- при приёме вальпроевой кислоты будущим отцом ребёнка в течение 3 месяцев до зачатия возможен риск развития нарушений двигательного и психического развития ребёнка;
- обсудите с врачом этот возможный риск и необходимость применения эффективных методов контрацепции.

Препараты вальпроевой кислоты – это лекарственные средства для лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства.

Эти правила относятся ко всем девушкам и женщинам, способным забеременеть, и мужчинам, которые принимают препараты вальпроевой кислоты:

- перед приёмом препарата внимательно прочитайте листок-вкладыш;
- никогда не прекращайте приём вальпроевой кислоты, если только Ваш врач не сказал Вам об этом, поскольку Ваше состояние может ухудшиться;
- если Вы планируете зачатие ребёнка, не прекращайте применение вальпроевой кислоты и использование контрацепции, пока не проконсультируетесь с врачом;
- попросите Вашего лечащего врача ознакомить Вас с брошюрой для пациентов.

Храните карту пациента в безопасном и доступном месте, чтобы Вы всегда знали, что делать.