Инструкция по применению
Конвульсофин-ретард таблетки с пролонгированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой 300 мг 100 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Меркле ГмбХ
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Вальпроевая кислота
Количество в упаковке: 100
Дозировка действующего вещества: 300 мг

Действующее вещество

Вальпроевая кислота

Состав

1 таблетка содержит: действующие вещества вальпроат натрия 199 80 мг/ 333 00 мг вальпроевая кислота 87 00 мг/ 145 00 мг (эквивалентно вальпроату натрия 100 20 мг/ 167 00 мг) вспомогательные вещества: гипромеллоза-2910 57 00/ 95 00 мг гипромеллоза-2208 57 00/ 95 00 мг кремния диоксид коллоидный водный 27 60/ 46 00 мг ацесульфам калия 3 60/ 6 00 мг оболочка: бутилметакрилата сополимер 11 55/ 15 20 мг магния стеарат 2 89/ 3 80 мг титана диоксид 1 97/ 2 60 мг дибутилсебакат 1 75/ 2 30 мг натрия лаурилсульфат 0 84/ 1 10 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Абсорбция. Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. При приеме таблеток препарата Конвульсофин-ретард 500 мг в дозе 1000 мг/сутки минимальная плазменная концентрация (Cmin) составляет 44 7±9 8 мкг/мл а максимальная плазменная концентрация (Cmax) составляет 81 6±15 8 мкг/мл. Время достижения

максимальной плазменной концентрации (Tmax) составляет 6 58±2 23 часа. 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 более 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации более 150 мг/л требуется снижение дозы препарата. Распределение. Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0 13-0 23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста - 0 13-0 19 л/кг массы тела. Связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90-95%) дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8 5-20%. При гипопротеинемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракция) может не изменяться но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (несвязанной 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 выделяется в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет от 1% до 10% от ее концентрации в сыворотке крови. Метаболизм. Метаболизм 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 Р450. 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. Выведение. Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5% вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12 7 мл/мин. Период полувыведения (Т1/2) составляет 15-17 часов. При комбинации с противоэпилептическими препаратами индуцирующими

микросомальные ферменты печени плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается а Т1/2 уменьшается степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. Значения Т1/2 у детей старше 2-х месяцев близки к таковым у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени Т1/2 вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение Т1/2 до 30 часов. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в плазме крови (10%). Согласно литературным данным у некоторых пациентов принимающих эстроген-содержащие препараты наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20% что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность. Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием. Особенности фармакокинетики при беременности. При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом несмотря на прием препарата в постоянной дозе возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты. Форма с пролонгированным высвобождением обладает следующими характеристиками: • отсутствием времени задержки всасывания после приема • продленной абсорбцией • идентичной биодоступностью • меньшим значением Cmax (снижение Cmax примерно на 25%) но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 часов после приема • более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. Плацентарный барьер Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как у животных так и у человека. В некоторых публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода была такой же или несколько выше чем в сыворотке крови у матери.

Показания

Взрослые пациенты (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами): лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических тонических тоникоклонических абсансов миоклонических атонических лечение синдрома ЛенноксаГасто лечение парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. Пациенты детского возраста старше 6 лет (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами): лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических тонических тоникоклонических абсансов миоклонических атонических лечение синдрома ЛенноксаГасто лечение парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Способ применения и дозы

Данная лекарственная форма предназначена только для взрослых и детей старше 6-ти лет с массой тела более 17 кг! Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании)! Препарат Конвульсофин-ретард представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Пролонгированное высвобождение позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови в течение суток. Таблетки с пролонгированным высвобождением Конвульсофин-ретард 300 мг/500 мг можно разделить для облегчения приема индивидуальной подобранной дозы. Таблетки принимают не раздавливая и не разжевывая их. Режим дозирования при эпилепсии Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально. Следует подбирать минимально эффективную дозу для предотвращения развития приступов эпилепсии. Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы. Не было установлено четкой связи между суточной дозой концентрацией в плазме 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 плазме крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л). При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела которую затем постепенно повышают каждые 4-7 дней из

расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии. Средние суточные дозы (при длительном применении): • детский возраст от 6 до14 лет (масса тела 20-40 кг) - 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг) • детский возраст от 14 до 18 лет (масса тела 40-60 кг) - 25 мг вальпроевой кислоты /кг массы тела (1000-1500 мг) • взрослые и пациенты пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) - в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/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 вальпроату. Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в плазме 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 с непролонгированным высвобождением могут быть переведены на лекарственную форму с пролонгированным высвобождением сразу же или в течение нескольких дней при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу. Для пациентов принимавших ранее другие противоэпилептические препараты перевод на прием препарата Конвульсофин-ретард следует проводить постепенно достигая оптимальной дозы примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в плазме 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. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных аффективных расстройствах Взрослые Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально. Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого в клинических исследованиях начальная доза составлявшая 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела также показала приемлемый

профиль безопасности. Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы которая вызывает желаемый клинический эффект. Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия. Пациенты принимающие суточную дозу выше 45 мг/кг /сутки должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы. Дети и подростки Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались. Применение препарата у пациентов особых групп Дети старше 6 лет и подростки женского пола женщины с детородным потенциалом и беременные женщины Лечение препаратом следует начинать под наблюдением специалиста имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы Особые указания Применение при беременности и в период грудного вскармливания) а при регулярной оценке лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см.разделы Особые указание Применение при беременности и в период грудного вскармливания). Предпочтительным является применение препарата в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и если возможно в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности в случае отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии суточная доза должна делиться как минимум на 2 разовые дозы. Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты содержащие эстроген включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и как следствие уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Пациенты пожилого возраста Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии. Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией У пациентов с почечной

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

Противопоказания

повышенная чувствительность к вальпроату натрия вальпроевой кислоте вальпроату семинатрия вальпромиду или к какомулибо из вспомогательных веществ препарата острый гепатит хронический гепатит тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или 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 #полимеразы (POLG) например синдром АльперсаХуттенлохера и подозрение на заболевания обусловленные дефектами #полимеразы пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел Особые указания) одновременное применение с мефлохином одновременное применение с препаратами Зверобоя продырявленного детский возраст до 6 лет в период беременности при эпилепсии за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы Особые указания Применение при беременности и в период грудного вскармливания) в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств у женщин с детородным потенциалом если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы Особые указания Применение при беременности и в период грудного вскармливания).

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение вальпроевой кислоты противопоказано: • во время беременности при эпилепсии за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы Особые указания Противопоказания) • во время беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств • у женщин с детородным потенциалом если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы Особые указания Противопоказания). Беременность Риск связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности Во время

беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери так и для плода в связи с возможностью летального исхода. Риск связанный с применением препарата во время беременности Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности проведенные на мышах крысах и кроликах показали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты. Было установлено что вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как у животных так и у людей. Тератогенность и врожденные пороки развития Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития в частности врожденных дефектов нервной трубки черепно-лицевых деформаций пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы гипоспадии 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 фенобарбиталом и ламотриджином соответственно. Данные мета-анализа включавшего регистровые и когортные исследования показали что частота возникновения врожденных пороков развития у детей рожденных матерями с эпилепсией которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой составляла 10 73% (95% доверительный интервал 8 16-13 29). Этот риск является бóльшим чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции составлявший 2-3%. Данный риск является дозозависимым но пороговую дозу ниже которой не существует такого риска установить не представляется возможным. Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев пороков развития. Наиболее распространённые типы пороков развития включают дефекты нервной трубки дисморфизм лица расщелины неба краниостеноз пороки развития сердца почек и мочеполовой системы дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма). Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный дефект) и/или прямого токсического действия на органы слуха. Описаны случаи как односторонней так и двусторонней глухоты или ухудшения слуха. По имеющимся данным в большинстве случаев слух не восстанавливался. Нарушения психического и физического развития детей Показано что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей подвергшихся такому воздействию. По-

видимому этот риск является дозозависимым но пороговую дозу ниже которой не существует такого риска установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен и риск не исключен на протяжении всей беременности. Исследования детей дошкольного возраста подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты показали что до 30-40% таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и 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 противоэпилептических препаратов. Несмотря на то что нельзя исключить роль других факторов способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей подвергавшихся 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 свидетельствующие в пользу того что дети подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трехкратное увеличение риска) включая детский аутизм (приблизительно пятикратное увеличение риска). Ограниченные данные свидетельствуют что у детей подвергавшихся внутриутробно воздействию вальпроевой кислоты имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ). Как монотерапия вальпроевой кислотой так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты часто связаны с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия включающая вальпроевую кислоту связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска формирования пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами. В связи с вышеизложенным препарат противопоказан в период беременности при эпилепсии за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы Особые указания Противопоказания) в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств. Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее препараты содержащие эстроген включая эстроген-содержащие гормональные

контрацептивы могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и как следствие уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения или возможности прекращения применения препарата должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае если женщина принимающая препарат планирует беременность (см. разделы С осторожностью Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Планирование беременности Если пациентка планирует беременность специалист в области лечения эпилепсии должен провести оценку терапии препаратами содержащими вальпроевую кислоту и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное чтобы переключить пациентку с терапии препаратами содержащими вальпроевую кислоту перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел Особые указания). 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. Беременным женщинам Применение препаратов содержащих вальпроевую кислоту противопоказано во время беременности за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии (см. разделы Противопоказания Особые указания) и противопоказано при лечении биполярных аффективных расстройств. В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом (см. раздел Особые указания). Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения препаратов содержащих вальпроевую кислоту во время беременности. Если несмотря на известный риск применения препаратов содержащих вальпроевую кислоту во время беременности женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний: - при показании биполярные аффективные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой - при показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе

разделенной на несколько приёмов. Следует отметить что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата с пролонгированным высвобождением по сравнению с другими лекарственными формами - по возможности еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки) так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития возникающих под воздействием вальпроевой кислоты - следует проводить постоянную (в том числе и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода включающую подробное ультразвуковое исследование. Перед родами До родов у матери следует провести коагуляционные тесты в частности определение количества тромбоцитов концентрации фибриногена и времени свертывания (активированного частичного тромбопластинового времени: АЧТВ). 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. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К вызываемого фенобарбиталом 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). Фертильность В связи с возможностью развития дисменореи аменореи поликистозных яичников увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел Побочное действие). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел Побочное действие). Установлено что эти нарушения фертильности являются обратимыми после

прекращения лечения. Период грудного вскармливания Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая ее концентрация в молоке составляет 1-10% от ее концентрации в сыворотке крови. Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется. Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при монотерапии препаратом но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата в особенности вызываемые им гематологические нарушения.

Побочные действия

Частота развития нежелательных реакций (НР) приведена в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ⩾ 10% часто ⩾ 1% и < 10% нечасто ⩾ 0 1% и < 1% редко ⩾ 0 01% и < 0 1% очень редко < 0 01% частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных). Врожденные наследственные и генетические нарушения Тератогенный риск (см. раздел Применение при беременности и в период грудного вскармливания). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Часто: анемия тромбоцитопения (см. раздел Особые указания). 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: нарушение 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 нормализированного отношения]) (см. разделы Применение при беременности и в период грудного вскармливания и Особые указания). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. Лабораторные и инструментальные данные Редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: тремор. Часто: экстрапирамидные расстройства ступор* сонливость судороги* нарушения памяти головная боль нистагм головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут). Нечасто: кома* энцефалопатия* летаргия* обратимый паркинсонизм атаксия парестезия утяжеление судорог (см. раздел Особые указания). 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 слуха и лабиринтные нарушения Часто: обратимая и необратимая глухота. Нарушения со стороны органа зрения Частота неизвестна: диплопия. Нарушения со стороны органов дыхания грудной клетки и средостения Нечасто: плевральный выпот. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто: тошнота. Часто: рвота изменение десен (главным образом гиперплазия десен) стоматит боль 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 Особые указания). Частота неизвестна: спазмы в животе анорексия повышение аппетита. 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 кожи и подкожных тканей Часто: реакции гиперчувствительности например крапивница зуд преходящее (обратимая) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция) включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении или поликистоза яичников (см. ниже подраздел Нарушения со стороны половых органов и молочной железы и Нарушения со стороны эндокринной системы) а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел Нарушение со стороны эндокринной системы) 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 пациентов с изначально прямыми волосами]) гирсутизм акне (см. раздел Нарушения со стороны эндокринной системы). Редко: токсический эпидермальный некролиз синдром Стивенса-Джонсона мультиформная эритема синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-

синдром). Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани остеопения остеопороз и переломы у пациентов длительно принимающих вальпроевую кислоту. Механизм влияния вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани не установлен. Редко: системная красная волчанка (см. раздел Особые указания) рабдомиолиз (см. разделы С осторожностью Особые указания). Нарушения со стороны эндокринной системы Нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) гиперандрогения (гирсутизм вирилизация акне алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови) (см.раздел Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей). Редко: гипотиреоз (см. раздел Применение при беременности и в период грудного вскармливания). Нарушения со стороны обмена веществ и питания Часто: гипонатриемия увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела так как увеличение массы тела является фактором способствующим развитию синдрома поликистозных яичников). Редко: гипераммониемия* (см. раздел Особые указания) ожирение. * Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например развитием энцефалопатии рвоты атаксии и др. неврологических симптомов) которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел Особые указания). Доброкачественные злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы) Редко: миелодиспластический синдром. Нарушения со стороны сосудов Часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы Особые указания и Применение при беременности и в период грудного вскармливания). Нечасто: васкулит. Общие расстройства и изменения в месте введения Нечасто: гипотермия нетяжелые периферические отеки. 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 повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови печеночная недостаточность в исключительных случаях с летальным исходом необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел Особые указания). Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Часто: дисменорея. Нечасто: аменорея. Редко: мужское бесплодие поликистоз яичников. Частота неизвестна: нерегулярные менструации увеличение молочных желез галакторея. Нарушения психики Часто: состояние спутанности сознания галлюцинации агрессивность* ажитация* 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 .

Передозировка

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц гипорефлексией миозом угнетением дыхания метаболическим ацидозом чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались 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 передозировки Неотложная помощь при передозировке в стационаре должная быть следующей: промывание желудка которое эффективно в течение 10-12 часов 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты Нейролептики ингибиторы МАО антидепрессанты бензодиазепины. Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств таких как нейролептики ингибиторы МАО антидепрессанты и бензодиазепины поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости коррекция дозы. Препараты лития. Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. Фенобарбитал. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма) в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное

медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и при необходимости определение плазменных концентраций фенобарбитала. Примидон. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие) при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом особенно в начале комбинированной терапии (первые 15 дней) с коррекцией дозы примидона при необходимости. Фенитоин. Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом а при определении концентраций фенитоина определять и концентрацию его свободной фракции в плазме крови. Карбамазепин. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы карбамазепина при необходимости. Ламотриджин. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает T1/2 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 особенно гематологических эффектов за счет замедления его метаболизма вальпроевой кислотой. Необходимо постоянное клиническое наблюдение и мониторинг лабораторных показателей. Следует делать анализ крови для исключения развития анемии в течение первых двух месяцев комбинированной терапии. Фелбамат. Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%. Оланзапин. Вальпроевая кислота может уменьшить плазменные концентрации оланзапина. Руфинамид. Вальпроевая кислота может приводить к увеличению 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 у данной популяции пациентов. Пропофол. Вальпроевая кислота может приводить к

увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой. Нимодипин (для приема внутрь и по экстраполяции раствор для парентерального введения). Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем что одновременное применение нимодипина и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50% (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). Темозоломид. Совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой может приводить к слабовыраженному но статистически значимому снижению клиренса темозоломида. Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту Противоэпилептические препараты способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин фенобарбитал карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в плазме 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). Азтреонам. Риск развития судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение определение плазменных концентраций вальпроевой кислоты и возможная коррекция дозы противосудорожного препарата во время лечения этим антибактериальным препаратом и после его прекращения. Фелбамат. При одновременном применении фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты. Мефлохин. Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. Препараты Зверобоя продырявленного. При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. Препараты имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота). В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота) возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина). При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов

требуется тщательный контроль МНО и протромбинового индекса. Циметидин эритромицин. Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения с циметидином или эритромицином (в результате замедления ее печеночного метаболизма). Карбапенемы (панипенем меропенем имипенем). Снижение концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100% снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови которое иногда сопровождалось возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови во время лечения карбапенемами и после его отмены. Рифампицин. Рифампицин может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина и после его отмены. Ингибиторы протеаз. Ингибиторы протеаз такие как лопинавир и ритонавир снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. Колестирамин. Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. Эстроген-содержащие препараты. Препараты содержащие эстроген включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и как следствие уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин применяющих гормональные методы контрацепции. Другие взаимодействия Топирамат или ацетазоламид. Развитие энцефалопатии и/или гипераммониемии может быть связано с одновременным применением вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида. Пациенты принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. Кветиапин. Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении. Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты. При их применении одновременно с

вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. Клоназепам. В единичных случаях при одновременном применении клоназепама с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса. Миелотоксичные лекарственные средства. При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания

Перед началом применения препарата Конвульсофин-ретард и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных трансаминаз особенно в начале лечения которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей включая протромбиновый индекс и может потребоваться коррекция дозы препарата а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения количества форменных элементов в периферической крови включая тромбоциты. Тяжелое поражение печени Предрасполагающие факторы Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает что в группе риска находятся пациенты принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов пациенты одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути что и вальпроевая кислота). Подозрение на поражение печени Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. 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 повторяющейся рвотой и болью в животе • возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени. Выявление Определение

функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования отражающие состояние белково-синтетической функции печени особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови увеличение концентрации билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз) а также появление других симптомов указывающих на поражение печени требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае если пациенты принимали одновременно салицилаты их прием должен быть также прекращен. Панкреатит Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались 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. Пациенты у которых возникают сильные боли в области живота тошнота рвота и/или анорексия должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза панкреатит в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение. Суицидальные мысли и попытки Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток суицида 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 суицида а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу. Дети и подростки женского пола женщины с детородным потенциалом и беременные женщины Программа предотвращения

беременности Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушения развития ЦНС у плода. Применение вальпроевой кислоты противопоказано: • в период беременности при эпилепсии за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы Особые указания Применение при беременности и в период грудного вскармливания) • в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств • у женщин с детородным потенциалом если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы Особые указания Применение при беременности и в период грудного вскармливания). При назначении препаратов содержащих вальпроевую кислоту необходимо: • провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае обсудить возможные методы терапии и убедиться что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации • убедиться в том что пациентка обладает детородным потенциалом • убедиться что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности в частности рисков тератогенного воздействия а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка • убедиться что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения • разъяснить необходимые методы контрацепции убедиться что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами содержащими вальпроевую кислоту • убедиться что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии • убедиться что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае если она планирует беременность чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции • сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность • убедиться что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности за исключением случаев когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала. Пациенты детского возраста женского пола При назначении препаратов содержащих вальпроевую кислоту необходимо: • убедиться что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе • убедиться что пациенты детского возраста женского пола у которых наступил период менархе или их законные представители получили подробную информацию о рисках

врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода. Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае если препараты содержащие вальпроевую кислоту являются терапией выбора необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения. Тест на беременность Перед началом лечения препаратами содержащими вальпроевую кислоту необходимо исключить беременность. Терапия препаратами содержащими вальпроевую кислоту не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствии подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность) чтобы исключить назначение препарата во время беременности. Методы контрацепции Пациенты женского пола с детородным потенциалом которым была назначена терапия препаратами содержащими вальпроевую кислоту должны соблюдать надёжные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Пациентам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надежного метода контрацепции. Необходимо использовать по крайней мере один надёжный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции чтобы убедиться в том что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции. Ежегодный анализ назначенной терапии Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку являются ли препараты содержащие вальпроевую кислоту терапией выбора. Необходимо обсудить риски связанные с терапией при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии а также убедиться что пациент понимает все риски. Планирование беременности Если пациентка планирует забеременеть специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами содержащими вальпроевую кислоту и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное чтобы переключить пациентку с терапии препаратами содержащими вальпроевую кислоту перед зачатием и до момента прекращения применения

контрацепции (см. раздел Применение при беременности и в период грудного вскармливания). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски связанные с применением препаратов содержащих вальпроевую кислоту для будущего ребенка чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи. Что делать в случае наступления беременности? В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Работник здравоохранения должен убедиться что: • пациентки понимают все описанные выше риски • пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться к лечащему врачу при планировании беременности. Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты содержащие эстроген включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и как следствие уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Карбапенемы Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами). Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний вызываемых мутациями митохондриальной ДНК а также ядерного гена кодирующего митохондриальный фермент #-полимеразу (POLG). В частности у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами вызываемыми мутациями гена кодирующего #-полимеразу (POLG) например у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера с применением вальпроевой кислоты связана более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Заболевания обусловленные дефектами #-полимеразы можно предположить у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами подозрительными на их наличие включая энцефалопатию неясного генеза рефрактерную эпилепсию (фокальную миоклоническую) эпилептический статус задержку психического и физического развития психомоторную регрессию аксональную сенсомоторную нейропатию миопатию мозжечковую атаксию офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на

мутации гена #-полимеразы (POLG) (см. раздел Противопоказания). 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 появления новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел Побочное действие). Почечная недостаточность Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины) При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии с развитием ступора или комы. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел Противопоказания). У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия рвота случаи цитолиза) летаргией или комой в анамнезе с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка до начала лечения препаратами вальпроевой кислоты должны быть проведены исследования метаболизма в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в плазме крови) натощак и после приема пищи (см. раздел Противопоказания). Пациенты с системной красной волчанкой Хотя показано что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко потенциальную пользу от его применения необходимо сравнивать 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 по соблюдению диеты для сведения этого риска к минимуму. 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 этих данных полученных в исследованиях in vitro для пациентов получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов принимающих вальпроевую кислоту. Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. Этанол Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. Другие особые указания Инертная матрица препарата (препарата с пролонгированным высвобождением) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится кишечником.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте!