

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА**

**Регистрационный номер:** ЛП-004080

**Торговое название:** Вальпроевая кислота

**Международное непатентованное название:** вальпроевая кислота

**Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Дозировка:

	<b>300 мг</b>	<b>500 мг</b>
<b>Действующее вещество:</b>		
Вальпроат натрия	199,8 мг*	333,0 мг**
Вальпроевая кислота	87,0 мг*	145,0 мг**
<b>Вспомогательные вещества:</b>		
Кремния диоксид	30,0 мг	50,0 мг
Гипромеллоза 4000	105,6 мг	176,0 мг
Этилцеллюлоза	7,2 мг	12,0 мг
Натрия сахаринат	6,0 мг	10,0 мг
Кремния диоксид коллоидный	2,4 мг	4,0 мг
<b>Масса ядра:</b>	<b>438,0 мг</b>	<b>730,0 мг</b>
<b>Состав пленочной оболочки:</b>		
Пленочное покрытие Опадрай II белый [поливиниловый спирт – 46,9 %; макрогол 4000 – 23,6 %; тальк – 17,4 %; титана диоксид – 12,1 %]	21,0 мг	35,0 мг

МИНЗДРАВ РОССИИ  
160522  
СОГЛАСОВАНО

144009

*Масса таблетки, покрытой*

**459,0 мг**

**765,0 мг**

*пленочной оболочкой:*

\* что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку.

\*\* что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку.

## **Описание**

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противозипелитическое средство.

**Код АТХ:** [N03AG01]

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Противозипелитический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противозипелитическую активность в отношении различных типов зипелсий.

Вальпроевая кислота и ее соль, вальпроат натрия, являются производными группы жирных кислот. Основной механизм действия 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.

### **Фармакокинетика**

#### *Абсорбция*

Биодоступность вальпроевой кислоты при пероральном применении близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата.

При приеме вальпроевой кислоты в дозе 1000 мг/сутки минимальная плазменная концентрация ( $C_{min}$ ) составляет  $44,7 \pm 9,8$  мкг/мл, а максимальная плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) –  $81,6 \pm 15,8$  мкг/мл. Максимальная концентрация в плазме ( $T_{Cmax}$ ) достигается через  $6,58 \pm 2,23$  часа, а равновесная концентрация – в течение 3-4 дней регулярного приема.

Средний терапевтический диапазон концентраций вальпроевой кислоты составляет от 50 мг/л до 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 (у пожилых – выше) и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела; у людей молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Связь 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 и при тяжелой почечной недостаточности уровень свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20%.

При гипопротейнемии общий уровень вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракция) может остаться неизменным, но может и снизиться 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 спинномозговой жидкости составляет 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота выделяется в грудное молоко кормящих матерей. Равновесная концентрация вальпроевой кислоты 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, причем метаболиты, образовавшиеся в результате омега- окисления, гепатотоксичны.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственно 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 неизменном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.



Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 15-17 часов. Значение периода полувыведения у детей старше 2-х месячного возраста близки к таковым у взрослых.

У пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы в зависимости от концентрации препарата в плазме. Количество свободного препарата составляет обычно 6-15% от общего уровня вальпроевой кислоты в плазме, при этом фармакологический эффект препарата не всегда находится в четкой зависимости от общего уровня вальпроевой кислоты в плазме или от количества свободного вещества.

При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а период полувыведения уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами.

У пациентов с заболеваниями печени период полувыведения вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение периода полувыведения до 30 часов.

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

У некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20%, что может привести к снижению ее сывороточной концентрации (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность.

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи описываемых параметров в связи с выявленным взаимодействием.

#### *Особенности фармакокинетики при беременности*

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

По сравнению с формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, форма пролонгированного действия в эквивалентных дозах характеризуется следующим: отсутствием времени задержки всасывания после приема; продленной абсорбцией; идентичной биодоступностью; меньшим значением максимальной концентрации ( $C_{max}$ )

(снижение ( $C_{\max}$ ) 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.

### **Показания к применению**

*У взрослых 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;
- лечение и профилактики биполярных аффективных расстройств.

*Пациенты детского возраста старше 6 лет: 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.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату калия, вальпроату натрия, вальпроату калия, вальпроату натрия, вальпроату калия или к какому-либо из компонентов препарата;
- 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  $\gamma$ -полимеразу (POLG), например, синдром

Альперса-Хугтенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами  $\gamma$ -полимеразы) (см. раздел «Особые указания»);

- Пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»);

- Одновременное применение с мефлохином;

- Одновременное применение с препаратами Зверобоя продырявленного;

- Период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

- Период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;

- Женщины с сохранённым детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

- Детский возраст до 6 лет.

### **С осторожностью**

- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;

- При врожденных ферментопатиях;

- При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);

- При почечной недостаточности (требуется коррекция доз);

- При гипопротеинемии (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»);

- При одновременном приеме нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);

- При одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);

- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (MAO), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

- При одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропофола, азтреонама, 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 препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- При одновременном применении топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты);
- При одновременном применении с эстроген-содержащими препаратами.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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 женщины с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);

### ***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 Вальпроевая кислота во время беременности***

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.

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

### ***Тератогенность и врожденные пороки развития***

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту формирования малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противосудорожных 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, родившихся у матерей с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 – 13,29%). Этот риск является большим, чем риск 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 малых и тяжелых пороков развития. Наиболее распространённые типы пороков развития включают в себя дефект нервной трубки, дисморфизм лица, расщелина неба, краниостеноз, порок сердца, почек и мочеполовой системы, дефект конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма).

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

### ***Нарушения психического и физического развития детей***

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся



такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой 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, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противосудорожных 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, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трех-пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм, по сравнению с популяцией пациентов, которые не подверглись воздействию вальпроевой кислоты.

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

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным, комбинированная противосудорожная 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 возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат противопоказан в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «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 его применения 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.



## ***Беременные женщины***

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 и профилактике биполярных аффективных расстройств.

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

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Вальпроевой кислотой. (см. разделы «Особые указания»).

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от 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 ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Вальпроевая кислота все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, по сравнению с другими лекарственными формами;

- по возможности, еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты; - следует проводить постоянную (в том числе и в третьем 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 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 триместра беременности.

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

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

### ***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»). В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противосудорожным 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 1250 мкг/кг/сут и 150 мг/кг/сут соответственно.

В исследовании фертильности на крысах применение вальпроата 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 - интраперитонеально 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.

#### ***Период грудного вскармливания***

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

Исходя из данных литературы 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.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь

*Данный препарат предназначен только для взрослых и детей старше 6-ти лет с массой тела более 17 кг!*

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

Препарат 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.

Таблетки пролонгированного действия Вальпроевой кислоты 300 мг/500 мг могут делиться для облегчения приема индивидуальной подобранной дозы.

Таблетки принимают целиком, не раздавливая и не разжевывая их.

#### ***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 и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40–100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л).

При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую затем постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

- детский возраст от 6 до 14 лет (масса тела 20-40 кг) - 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);

- детский возраст от 14 до 18 лет (масса тела 40-60 кг) - 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000- 1500 мг);

- 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 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.

*При переходе с таблеток немедленного высвобождения вальпроата суточную дозу, которая обеспечивала необходимый контроль над заболеванием, при переходе на прием таблеток с пролонгированным высвобождением следует сохранять.*



Для пациентов, принимавших ранее другие противосудорожные препараты, перевод на прием препарата Вальпроевой кислоты следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза другого противосудорожного препарата, особенно фенobarбитала. Если ранее принимавшийся противосудорожный препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие противосудорожные препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противосудорожных 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 противосудорожными препаратами их следует добавлять к лечению постепенно (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### **Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных аффективных расстройствах**

##### *Взрослые*

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

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

Формы выпуска с пролонгированным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна быть увеличена как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект.

Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, принимающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

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

##### *Особые группы пациентов*

Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались.

*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 терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

#### *Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами*

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов.

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

#### *Пациенты пожилого возраста*

Несмотря на то, что у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротемией*

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.



## **Побочное действие**

Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

### 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:* 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 «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.

*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, 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 «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 (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы») и

«Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения 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 лиц с изначально прямыми волосами]).

*Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

#### Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

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

*Редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «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).

*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 повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях – со смертельным 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\*, 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.

***Дети***

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

психические расстройства, как агрессия, агитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей.

### **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 должна 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 лекарственными средствами**

#### 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 метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

#### *Примидон*

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.

#### *Фенитоин*

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный 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, которое 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 препаратами вальпроевой кислоты возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

#### **Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту**

*Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.



Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

#### *Фелбамат*

При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

#### *Мефлохин*

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

#### *Препараты Зверобоя продырявленного*

При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

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

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

#### *Непрямые антикоагулянты, включая варфарин и другие производные кумарина*

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

#### *Циметидин, эритромицин*

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения с циметидином или эритромицином (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*

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

#### *Ингибиторы протеаз*

Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир, снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

#### *Колестирамин*

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

#### *Эстроген-содержащие препараты*

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

#### *Метамизол*

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

#### *Другие взаимодействия*

*С тотирамамом или ацетазоламидом*



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 одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

#### *Клоназепам*

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

#### *Миелотоксические лекарственные препараты*

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

### **Особые указания**

Перед началом применения препарата Вальпроевая кислота 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 противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо проведение более тщательного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

#### **Тяжелое поражение печени**

#### *Предрасполагающие факторы*

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

#### *Подозрение на поражение печени*

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

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

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

#### *Выявление*

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

#### **Панкреатит**

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения.



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 уменьшается. 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, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено, и должно быть начато соответствующее лечение.

### **Суицидальные мысли и попытки**

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

Поэтому пациентов, принимающих препарат Вальпроевая кислота, 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 суицида немедленно обратиться к врачу.

### **Карбапенемы**

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **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  $\gamma$ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами,

вызываемыми мутациями гена, кодирующего  $\gamma$ -полимеразу (POLG); например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Наличие заболеваний, обусловленных дефектами  $\gamma$ -полимеразы, можно предположить у пациентов с семейным анамнезом или симптомами таких заболеваний, включая энцефалопатию неясного генеза, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегия или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена  $\gamma$ -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 противосудорожных препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов вместо улучшения наблюдается обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появления новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентов следует немедленно проконсультировать с лечащим врачом (см. раздел «Побочное действие»),

**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 отсутствие подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

### **Методы контрацепции**

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

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

Необходимо использовать, по крайней мере, один надежный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

### **Ежегодный анализ назначенной терапии**



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

### **Планирование беременности**

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «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»).

### **Почечная недостаточность**

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга 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 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 «Противопоказания»).

### **Пациенты с системной красной волчанкой**

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратами вальпроевой кислоты нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от 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 принятия мер по соблюдению диеты для сведения этого явления 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 мониторить концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

### **Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)**



В исследованиях *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, 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 Вальпроевая кислота (препарата пролонгированного высвобождения) связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится с каловыми массами.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Вождение и управление транспортными средствами противопоказано.

**Форма выпуска**

*Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 300 мг, 500 мг.*

По 30 или 100 таблеток во флаконы с влагопоглотителем в крышке для лекарственных средств из пластика.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:**

АО «Р-Фарм», Россия

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.

Телефон (495) 956-79-37, факс (495) 956-79-38

E-mail: info@rpharm.ru

**Производитель/предприятие, принимающее претензии потребителей:**

АО «Р-Фарм», Российская Федерация

Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15.

Тел./факс (4852) 40-30-20

Специалист отдела регистрации  
медицинского департамента АО «Р-Фарм»



И.В. Никулина



144009