

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ВИНИТЕЛ®
(VINITEL®)

Состав:

действующее вещество: вальпроат натрия (sodium valproate);

5 мл сиропа содержат вальпроата натрия 200 мг;

вспомогательные вещества: кислота хлористоводородная концентрированная или натрия гидроксид для корректировки pH, натрия метилпарагидроксибензоат (Е 219), натрия пропилпарагидроксибензоат (Е 217), сахарин натрия, сахароза, сорбита раствор, некристаллизующийся (Е 420), Понсо 4R (Е 124), вкусовая добавка «Вишня», вода очищенная.

Лекарственная форма. Сироп.

Основные физико-химические свойства: сироп красного цвета с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа. Противозепилептические препараты. Код АТХ N03A G01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Вальпроат натрия является противозепилептическим средством. Наиболее вероятным механизмом его действия является усиление тормозящего эффекта гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) путем влияния на синтез или метаболизм ГАМК.

В нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось, что вальпроат может стимулировать репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Однако этот эффект умеренный, изменчивый, не связанный с дозой вальпроата и не зафиксированный у человека.

Фармакокинетика.

Терапевтическая эффективность вальпроевой кислоты проявляется в широком диапазоне концентраций – от 40 до 100 мг/л (278 – 694 мкмоль/л). Этот диапазон может зависеть от времени отбора образцов крови и наличия сопутствующего лечения.

Распределение

Процент свободной (несвязанной) фракции препарата обычно составляет от 6 до 15 % от общего содержания в плазме крови. Возрастание частоты побочных эффектов может наблюдаться при плазменном уровне вальпроевой кислоты, превышающем диапазон терапевтической эффективности.

Фармакологические (или терапевтические) эффекты лекарственного средства Винител® могут не иметь четкой связи с уровнем общей или свободной (несвязанной) фракции вальпроевой кислоты в плазме крови.

Проникновение через плаценту (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Вальпроат проникает через плацентарный барьер у животных и у людей:

- у животных вальпроат проникает через плаценту так, как и у людей;
- у людей концентрация вальпроата в плазме пуповинной крови, репрезентативная относительно уровня у плода, была подобной или немного большей материнской.

Метаболизм

Основным путем биотрансформации вальпроата является глюкуронирование (~40 %), которое преимущественно происходит при участии ферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Выведение

Период полувыведения вальпроата обычно находится в пределах 8 – 20 часов. У детей обычно этот период короче.

У пациентов с выраженной почечной недостаточностью может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата в соответствии с плазменной концентрацией свободной фракции вальпроевой кислоты.

Взаимодействие с препаратами, которые содержат эстроген

Отмечена индивидуальная изменчивость. Недостаточно данных для установления достоверной фармакокинетически-фармакодинамической связи, возникающей в результате такого взаимодействия.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение генерализованной, фокальной или другого вида эпилепсии.

Противопоказания.

Лекарственное средство Винител® противопоказано в таких ситуациях:

- во время беременности, за исключением случаев отсутствия соответствующей альтернативной терапии (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- у женщин репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- заболевание печени в стадии обострения;
- тяжелые нарушения функции печени, особенно вызванные лекарственными средствами, в личном или семейном анамнезе;
- нарушение ферментов обмена мочевины (см. раздел «Особенности применения»);
- повышенная чувствительность к вальпроату натрия или к какому-либо компоненту препарата;
- порфирия;
- известные митохондриальные расстройства, вызванные мутациями в гене, который кодирует митохондриальный фермент γ -полимеразу, например у пациентов с синдромом Альперса–Гуттенлохера и у детей возрастом до 2 лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с γ -полимеразой (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние вальпроата на другие лекарственные средства

Антипсихотические препараты, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины

Вальпроат может усиливать действие других психотропных препаратов, таких как антипсихотические средства, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины. Рекомендуются проводить клинический контроль за состоянием пациента и, в случае необходимости, корректировать дозировку других антипсихотропных препаратов.

Предполагают, что включение оланзапина в терапию вальпроатом или препаратами лития может значительно повышать риск возникновения определенных побочных реакций, связанных с оланзапином (например, нейтропении, тремора, сухости во рту, повышения аппетита, увеличения массы тела, нарушения речи и сонливости).

Литий

Вальпроат не влияет на уровень лития в плазме крови.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме крови.

Фенобарбитал

Вальпроат увеличивает концентрацию фенобарбитала в плазме крови (через угнетение печеночного катаболизма), что может вызвать седацию, особенно у детей. Поэтому в течение первых 15 дней комбинированного лечения рекомендуется проводить клинический мониторинг состояния пациента с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае возникновения седации и, при необходимости, определение уровня фенобарбитала в плазме крови.

Примидон

Вальпроат увеличивает концентрацию примидона в плазме крови, что может привести к усилению неблагоприятных эффектов (таких как седация). При длительном лечении эти признаки исчезают. Рекомендуется проводить клинический контроль за состоянием пациента, особенно в начале терапии, с корректированием дозы при необходимости.

Фенитоин

Вальпроат снижает общую концентрацию фенитоина в плазме крови. Кроме того, вальпроат увеличивает концентрацию свободной фракции фенитоина и, как следствие, возможность развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из мест связывания с белками плазмы и уменьшает его печеночный катаболизм). Рекомендуется проводить клинический контроль за состоянием пациента. При определении уровня фенитоина в плазме крови также следует оценивать концентрацию свободной фракции препарата.

Карбамазепин

В случае совместного применения вальпроат может усиливать токсическое действие карбамазепина. Рекомендуется проводить клинический контроль за состоянием пациента, особенно в начале комбинированной терапии с корректированием дозы в случае необходимости.

Ламотриджин

Вальпроат снижает метаболизм и удлиняет почти в два раза период полувыведения ламотриджина. Это взаимодействие может привести к усилению токсичности ламотриджина, в частности к серьезным кожным реакциям. Поэтому рекомендуется проводить клинический контроль за состоянием пациента и, в случае необходимости, корректировать дозы ламотриджина.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средний клиренс фелбамата до 16 %.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может вызывать повышение концентрации руфинамида в плазме крови. Данный эффект зависит от концентрации вальпроевой кислоты. Следует придерживаться осторожности при такой терапии, особенно у детей, поскольку у них данный эффект более значительный.

Пропофол

Вальпроевая кислота может вызывать повышение концентрации пропофола в плазме крови. При его одновременном применении с вальпроатом следует рассмотреть необходимость уменьшения дозы пропофола.

Зидовудин

Вальпроат может повышать плазменные концентрации зидовудина и, как следствие, приводить к возрастанию токсичности зидовудина.

Нимодипин

У пациентов, которые одновременно получали лечение вальпроатом и нимодипином, экспозиция нимодипина могла возрасть на 50 %, поэтому в случае развития гипотензии доза нимодипина должна быть уменьшена.

Темозоломид

Одновременное применение темозоломида и вальпроата может приводить к незначительному снижению клиренса темозоломида, которое не считается клинически значимым.

Влияние других лекарственных средств на вальпроат

Противоэпилептические средства

Противоэпилептические препараты, которые индуцируют активность ферментов (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозировку лекарственных средств следует корректировать в соответствии с клиническим ответом и их уровнем в плазме крови.

Уровень метаболитов вальпроевой кислоты может возрастать в случае одновременного применения лекарственного средства с фенитоином или фенobarбиталом. Поэтому следует тщательно следить за признаками и симптомами гипераммониемии у пациентов, которые получают эти два препарата.

С другой стороны, комбинация фелбамата и вальпроата снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22 – 50 % и, следовательно, увеличивает её плазменные концентрации. Следует контролировать дозировку вальпроата.

Противомалярийные средства

Мефлохин и хлорохин усиливают метаболизм вальпроевой кислоты и могут снижать судорожный порог. Поэтому в случае комбинированной терапии могут возникать приступы судорог. Соответственно, дозирование вальпроата может нуждаться в коррекции.

Препараты, которые хорошо связываются с белками

В случае одновременного применения вальпроата и лекарственных средств, которые хорошо связываются с белками (например, ацетилсалициловой кислоты), может повышаться плазменный уровень свободной фракции вальпроевой кислоты.

Витамин К-зависимые антикоагулянты

Антикоагулянтный эффект варфарина и других кумариновых антикоагулянтов может усиливаться после их вытеснения вальпроевой кислотой из мест связывания с белками плазмы. Следует тщательно контролировать показатели протромбинового времени.

Циметидин или эритромицин

В случае одновременного применения циметидина или эритромицина с вальпроевой кислотой плазменная концентрация последней может повышаться (вследствие снижения печеночного метаболизма).

Антибиотики группы карбапенема (такие как панипенем, имипенем и меропенем)

Сообщалось о снижении плазменного уровня вальпроевой кислоты при её одновременном применении с антибиотиками группы карбапенема. Иногда концентрация вальпроевой кислоты в течение двух суток снижалась на 60 – 100 % от начального уровня, что иногда было связано с возникновением судорог. Из-за быстрого начала и степени уменьшения плазменных концентраций вальпроевой кислоты следует избегать одновременного применения антибиотиков группы карбапенема у пациентов, стабилизированных на вальпроевой кислоте (см. раздел «Особенности применения»). Если терапии антибиотиками данной группы невозможно избежать, необходимо провести тщательный мониторинг уровня вальпроевой кислоты в плазме крови.

Рифампицин

Рифампицин может снижать плазменный уровень вальпроевой кислоты, что приводит к отсутствию терапевтического эффекта. Поэтому может возникнуть необходимость в коррекции дозы вальпроата при одновременном применении с рифампицином.

Ингибиторы протеазы

Ингибиторы протеазы, такие как лопинавир и ритонавир, при одновременном применении снижают уровень вальпроата в плазме крови.

Холестирамин

Холестирамин может привести к снижению плазменного уровня вальпроата в случае их одновременного применения.

Эстрогенсодержащие препараты, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы

Эстрогены являются индукторами изоформ УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ), которые принимают участие в глюкуронировании вальпроата и могут увеличивать клиренс вальпроата, что может приводить к снижению его плазменных концентраций и, соответственно, снижению эффективности препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней вальпроата в плазме крови. Напротив, вальпроат не вызывает индукции ферментов. Как следствие, вальпроат не снижает эффективность эстроген-прогестагеновых гормональных контрацептивов у женщин.

Другие взаимодействия

Рекомендуется с осторожностью применять вальпроат в сочетании с более новыми противоэпилептическими препаратами, фармакодинамика которых может быть недостаточно изученной.

Одновременное применение вальпроата и топирамата или ацетазоламида было связано с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациентам, которые принимают эти два препарата, рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за признаками и симптомами вышеуказанных побочных реакций. Особенно это касается пациентов с энцефалопатией.

Кветиапин

Одновременное применение вальпроата и кветиапина может увеличивать риск нейтропении/лейкопении.

Особенности применения.

Хотя нет свидетельств относительно внезапного восстановления основных симптомов заболевания после отмены вальпроата, прекращение терапии следует проводить постепенно и только под наблюдением врача. Это связано с возможностью внезапных изменений плазменных концентраций препарата, что вызывает рецидив симптомов. Эксперты NICE не рекомендуют применять препараты вальпроата разных производителей из-за риска колебаний концентрации действующего вещества в плазме крови и возникновения соответствующих клинических последствий.

Нарушение функции печени

Условия возникновения

Очень редко сообщалось о случаях тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность, иногда с летальным исходом. Практический опыт относительно лечения эпилепсии свидетельствует о том, что к пациентам, которые поддаются наибольшей опасности, особенно в случаях комплексной противоэпилептической терапии, относятся младенцы и дети возрастом до 3 лет с тяжелой эпилепсией, органическими поражениями головного мозга, умственной отсталостью и/или врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями. У детей возрастом от 3 лет этот риск значительно ниже и постепенно уменьшается с возрастом.

Необходимо избегать одновременного применения салицилатов у детей возрастом до 3 лет из-за риска токсического поражения печени. Кроме того, салицилаты не следует применять детям возрастом до 16 лет (из-за синдрома Рея).

Детям возрастом до 3 лет рекомендуется назначать монотерапию вальпроатом, но до начала лечения необходимо взвесить ожидаемую пользу от применения препарата и риск развития поражения печени или панкреатита у таких пациентов. В большинстве случаев такое поражение печени отмечалось на протяжении первых 6 месяцев лечения, чаще всего – в период между 2–12 неделями.

Признаки, на которые следует обратить внимание

Для ранней диагностики важное значение имеют клинические симптомы. В частности, следует учитывать симптомы, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов из группы риска (см. выше «Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, которые обычно появляются внезапно: астения, недомогание, анорексия, летаргия, отеки и сонливость, которые иногда связаны с повторными случаями рвоты и болью в животе;

- у пациентов с эпилепсией – рецидив эпилептических приступов.

Появление этих симптомов является показанием для немедленной отмены препарата.

Пациентов (или их родных, если пациенты – это дети) следует проинформировать про необходимость немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления таких симптомов. Необходимо немедленно обследовать пациента, включая проведение клинического обследования и лабораторного исследования функции печени.

Выявление.

Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а потом регулярно на протяжении первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы повышенного риска и с заболеваниями печени в анамнезе.

Среди общепринятых исследований наиболее информативными являются тесты, которые отображают синтез белка, особенно синтез протромбина.

В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбина, особенно в комбинации с другими отклонениями лабораторных показателей (значительное снижение уровня фибриногена и факторов сворачивания крови, повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз), необходимо немедленно прекратить терапию вальпроатом.

В качестве меры предосторожности следует также прекратить совместную терапию вальпроата с салицилатами, поскольку последние имеют общий метаболический путь.

На фоне применения вальпроата, как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, может возникать изолированное и транзиторное повышение уровня трансаминаз, особенно в начале терапии. В таком случае рекомендуется выполнить более развернутое лабораторное исследование (в частности, с определением уровня протромбина). При необходимости уменьшить дозу вальпроата и повторять лабораторное исследование исходя из динамики показателей.

Панкреатит

Очень редко сообщалось о случаях панкреатита, иногда с летальным исходом. Пациентам, которые имеют тошноту, рвоту или острую боль в животе, следует немедленно провести дополнительное обследование (включая определение амилазы в плазме крови). Данный риск является наивысшим у детей младшего возраста и постепенно уменьшается с возрастом. Факторами риска могут быть тяжелая эпилепсия, тяжелые неврологические нарушения и применение комбинированной противоэпилептической терапии. Печеночная недостаточность при панкреатите увеличивает риск летального исхода. В случае развития панкреатита терапию вальпроатом следует немедленно прекратить.

Дети женского пола, женщины детородного возраста и беременные женщины

«Программа предотвращения беременности»

Вальпроат имеет высокий тератогенный потенциал, поэтому дети, которые поддавались внутриутробному влиянию вальпроата, имеют высокий риск возникновения врожденных пороков развития и нарушения развития нервной системы (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Лекарственное средство Винител® противопоказано в таких ситуациях:

- во время беременности, за исключением случаев отсутствия соответствующей альтернативной терапии (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- у женщин репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Условия «Программы предотвращения беременности»

Врач, который назначает препарат, должен:

- в каждом конкретном случае оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению, гарантировать её привлечение, обсуждать варианты лечения и обеспечить понимание рисков и мер, необходимых для минимизации рисков;
- оценивать возможность наступления беременности у всех пациентов;
- убедиться, что пациентка поняла и знает о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в частности значимость этих рисков для детей, которые подверглись внутриутробному влиянию вальпроата;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения теста на беременность перед началом лечения и в случае необходимости – в течение лечения;
- посоветовать пациентке использовать методы контрацепции и проверить способность пациентки придерживаться непрерывного применения эффективных средств контрацепции (дополнительная информация приведена в подразделе «Контрацепция» этого выделенного рамкой предостережения) в течение всего курса лечения вальпроатом;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) пересмотра лечения специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии;

- убедиться, что пациентка понимает необходимость обращения к врачу, если она планирует беременность, для своевременного обсуждения этого вопроса и перехода на альтернативные методы лечения перед оплодотворением и до начала прекращения использования методов контрацепции;

- убедиться, что пациентка понимает необходимость срочного обращения к своему врачу в случае наступления беременности;

- выдать Информационный буклет для пациента;

- убедиться, что пациентка поняла опасность и необходимые предупредительные меры, связанные с применением вальпроата (Форма ежегодного информирования о рисках).

Эти условия касаются также женщин, которые в данный момент не имеют сексуальной активности, если врач не решит, что есть весомые причины, которые свидетельствуют об отсутствии риска беременности.

Дети женского пола

Врач, который назначает препарат, должен:

- убедиться в том, что родители/опекуны детей женского пола понимают необходимость обратиться к специалисту сразу же после того, когда у ребенка женского пола, который принимает вальпроат, появятся менструации;

- убедиться в том, что родители/опекуны детей женского пола получили исчерпывающую информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в том числе степень этих рисков для детей, которые подвергались влиянию вальпроата во время своего внутриутробного развития.

У пациенток, у которых уже начались менструации, врач, который назначает препарат, должен ежегодно проводить переоценку необходимости лечения вальпроатом и рассматривать возможность назначения альтернативных средств лечения. Если вальпроат является единственным приемлемым средством лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных методов контрацепции и все другие условия «Программы предотвращения беременности». Специалист должен принять все возможные меры, чтобы перевести детей женского пола на альтернативные средства лечения до достижения ими совершеннолетия.

Тест на беременность

Перед началом терапии вальпроевой кислотой необходимо исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не был получен негативный результат теста на беременность с использованием плазмы крови, подтвержденный медицинским работником, чтобы исключить непредвиденное применение препарата во время беременности.

Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста, которым назначен вальпроат, должны использовать эффективные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам необходимо предоставить исчерпывающую информацию по вопросам предотвращения беременности и направить их для консультации по вопросам контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать по крайней мере одно эффективное средство контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплант) или два взаимодополняющих средства контрацепции, одно из которых должно быть барьерным. При выборе метода контрацепции в каждом случае необходимо оценить индивидуальные обстоятельства с привлечением пациентки к обсуждению, чтобы обеспечить её активное участие и соблюдение выбранных предупредительных мер. Даже если у пациентки отмечается аменорея, она должна выполнять все рекомендации относительно эффективной контрацепции.

Эстрогенсодержащие препараты

Одновременное применение вальпроата с препаратами, которые содержат эстрогены, в том числе с эстрогенсодержащими гормональными контрацептивами, потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Врачи, которые назначают этот препарат, должны совершать контроль клинического ответа (контроль течения эпилепсии) в начале применения эстрогенсодержащих препаратов или в случае их отмены.

Напротив, вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом

Специалист должен по крайней мере ежегодно переоценивать, является ли вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для этой пациентки. Специалист должен обсуждать «Форму ежегодного информирования о рисках» в начале лечения и во время каждого ежегодного пересмотра лечения и убедиться в том, что пациентка понимает приведенную в ней информацию.

Планирование беременности

Если женщина планирует забеременеть, специалист по ведению эпилепсии должен выполнить переоценку лечения вальпроатом и рассмотреть возможность применения альтернативных средств лечения. Необходимо принять все возможные меры, чтобы перевести пациентку на приемлемые альтернативные средства лечения до зачатия ребенка и до прекращения применения методов контрацепции (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Если такой перевод невозможен, необходимо предоставить дополнительные консультации относительно рисков, связанных с вальпроатом, для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить женщину надлежащей информацией для принятия информированного решения относительно планирования семьи.

Беременность

Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, её необходимо немедленно направить к специалисту для переоценки лечения вальпроатом и рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения. Беременных пациенток, которые получали вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирования относительно применения препарата во время беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен убедиться, что:

- при каждом отпуске вальпроата пациентке предоставляется карта пациента и пациентка понимает приведенную в ней информацию;
- пациенткам рекомендуется не прекращать прием вальпроата и немедленно обратиться к специалисту в случае запланированной или вероятной беременности.

Учебные материалы

Для помощи медицинским работникам и пациентам в вопросах избежания применения вальпроата во время беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на предостережения относительно тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) вальпроата и для ознакомления с инструкциями относительно применения вальпроата женщинам репродуктивного возраста и с детальной информацией о требованиях «Программы предотвращения беременности». Информационный буклет для пациента и карта пациента должны быть выданы всем женщинам репродуктивного возраста, которые применяют вальпроат.

Необходимо использовать и надлежащим образом заполнять и подписывать «Форму ежегодного информирования про риски» на момент начала лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения вальпроатом специалистом.

Терапию вальпроатом следует продолжать только после повторной оценки пользы и рисков лечения вальпроатом для пациентки специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии.

Усиление судорог

Как и в случае применения других противоэпилептических средств, прием вальпроата вместо улучшения состояния может приводить к обратимому усилению частоты и тяжести судорог (в том числе эпилептического статуса) или к появлению нового типа судорог. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к своему врачу в случае усиления судорог (см. раздел «Побочные реакции»).

Суицидальные мысли и поведение

Сообщалось о случаях возникновения суицидальных мыслей и поведения у пациентов, которые лечились противоэпилептическими препаратами по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в процессе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал небольшое увеличение риска появления

суицидальных мыслей и поведения. Механизм данного эффекта неизвестен, и доступные до сих пор данные не дают возможности исключить повышение этого риска на фоне применения вальпроата натрия.

Поэтому следует наблюдать за состоянием пациента для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать надлежащее лечение. Пациентов (и лиц, которые за ними ухаживают) нужно предупреждать, что в случае появления признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Препараты группы карбапенема

Одновременное применение вальпроата и карбапенема не рекомендуется.

Пациенты с известным или подозреваемым митохондриальным заболеванием

Вальпроат может провоцировать или ухудшать клинические признаки существующих митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент полимеразу гамма (POLG). В частности сообщалось о случаях вызванной вальпроатом острой печеночной недостаточности и летальных случаях из-за нарушения функции печени у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например, с синдромом Альперса – Гуттенлохера).

Связанные с POLG расстройства следует подозревать у пациентов, имеющих случаи POLG мутации в семейном анамнезе или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь нижеприведенным) энцефалопатию неясного генеза, рефрактерную эпилепсию (очаговую, миоклоническую), эпилептический статус на момент обследования, отставание в развитии, регрессию психомоторных функций, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень с затылочной аурой. Тестирование на наличие мутации POLG следует выполнять в соответствии с рутинной клинической практикой диагностической оценки таких нарушений (см. раздел «Противопоказания»).

Меры предосторожности

Анализ крови

Перед началом терапии, оперативным вмешательством, а также в случае появления спонтанных синяков или кровотечения рекомендовано проведение анализа крови (количество форменных элементов крови, включая количество тромбоцитов, время кровотечения и коагуляционные тесты) (см. раздел «Побочные реакции»).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость в снижении дозы. Поскольку мониторинг плазменных концентраций может быть недостоверным, дозу следует регулировать в соответствии с клиническим ответом (см. разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя иммунные нарушения редко регистрируются при применении вальпроата, необходимо взвешивать потенциальную пользу и риск от его применения у пациентов с системной красной волчанкой (см. раздел «Побочные реакции»).

Нарушение обмена мочевины

При подозрении на недостаточность ферментов цикла мочевины перед началом лечения вальпроатом следует провести соответствующие метаболические исследования из-за риска гипераммониемии (см. раздел «Противопоказания»).

Увеличение массы тела

Вальпроат очень часто вызывает увеличение массы тела, которое может быть заметным и прогрессировать. Пациентов следует предупредить о риске увеличения массы тела в начале терапии и разработать соответствующие стратегии для его минимизации (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациенты с сахарным диабетом

Поскольку вальпроат выводится в основном почками, частично в форме кетоновых тел, анализ мочи на кетоновые тела может дать ложноположительный результат у пациентов с сахарным диабетом.

Кроме того, следует быть осторожными при лечении сиропом Винител[®] больных сахарным диабетом, поскольку он содержит 3,6 г сахарозы на 5 мл.

Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II типа

Пациентов с дефицитом карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II типа следует предупредить о повышенном риске рабдомиолиза во время приема вальпроата.

Алкоголь

Во время лечения вальпроатом не следует употреблять алкогольные напитки.

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит сахарозу и сорбитол. В случае установления непереносимости некоторых сахаров необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Лекарственное средство содержит краситель Понсо 4R (E 124), натрия метилпарагидроксибензоат (E 219) и натрия пропилпарагидроксибензоат (E 217), которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленные).

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободное от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано в таких ситуациях:

- во время беременности, за исключением случаев отсутствия соответствующей альтернативной терапии (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- у женщин репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Беременность

Тератогенность и влияние на развитие

Применение вальпроата в форме монотерапии или в составе политерапии ассоциируется с неблагоприятными клиническими последствиями беременности. Доступные данные свидетельствуют о том, что политерапия противоэпилептическими лекарственными средствами, в которые входит вальпроат, ассоциируется с повышением риска врожденных пороков развития по сравнению с монотерапией вальпроатом.

Вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у человека (см. раздел «Фармакокинетика»).

У животных тератогенный эффект был продемонстрирован у мышей, крыс и кроликов.

Врожденные пороки развития

Данные, полученные в результате метаанализа, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования, показали, что у 10,73% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом во время беременности, были врожденные пороки развития (95 % ДИ: 8,16 – 13,29). Такой риск наиболее частых пороков развития является выше, чем в общей популяции, где риск составляет приблизительно 2–3 %. Этот риск является дозозависимым, однако установить граничное значение дозы, ниже которой риск отсутствует, не удастся.

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышенной частоте аномалий развития (малые пороки развития) и значительных пороков развития. Чаще всего наблюдаются такие пороки развития: дефекты развития нервной трубки, лицевой дизморфизм, расщелина верхней губы и неба, краниостеноз, пороки сердца, нарушение развития почек и мочеполовой системы, дефекты развития конечностей (в том числе билатеральная аплазия лучевой кости) и множественные аномалии различных систем организма.

При внутриутробной экспозиции вальпроат также может вызвать нарушение слуха или глухоту из-за нарушения развития уха и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического влияния на слуховую функцию. Описаны случаи как односторонней, так и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Во всех описанных случаях о последствиях не сообщалось. Когда были получены сообщения о данных последствиях, большинство пациентов не выздоровели.

Нарушения развития

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция вальпроата может иметь неблагоприятное влияние на умственное и физическое развитие детей. Этот риск, вероятно, является дозозависимым, однако установить на основе имеющихся данных граничное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удастся. Точный период беременности, во время которого существует риск возникновения данных эффектов, не определен, поэтому возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключена.

Исследования с участием детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, показали, что примерно в 30-40% случаев возникали различные проявления замедления развития в виде задержки речи, ходьбы, снижения интеллектуальных способностей, недостаточные языковые навыки (речи и понимания речи) и проблемы с памятью.

Коэффициент интеллекта (IQ), который определялся у детей школьного возраста (в возрасте 6 лет), которые при внутриутробном развитии поддавались влиянию вальпроата, был в среднем на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергавшихся влиянию других противоэпилептических средств. Хотя роль других факторов не может быть исключена, есть доказательства того, что риск снижения интеллектуальных функций у детей, подвергавшихся влиянию вальпроата, может не зависеть от материнского уровня IQ.

Данные по долгосрочным последствиям ограничены.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что у детей, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, существует повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей исследуемой популяцией.

Имеющиеся данные другого исследования показывают, что у детей, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, больший риск развития дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (примерно в 1,5 раза) по сравнению с неэкспонированной в исследовании популяцией.

Дети женского пола и женщины репродуктивного возраста (см. выше и раздел «Особенности применения»).

Эстрогенсодержащие препараты

Препараты, содержащие эстрогены, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, приводит к снижению плазменного уровня вальпроата и потенциально может снизить его эффективность (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Если женщина планирует беременность

Если женщина планирует забеременеть, специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен переоценить терапию вальпроатами и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Следует приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения применения методов контрацепции (см. раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможен, необходимо предоставить дополнительную консультацию относительно риска применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить женщину надлежащей информацией для принятия информированного решения по планированию семьи.

Беременные женщины

Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано во время беременности, за исключением случаев, когда не существует соответствующего альтернативного лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Если женщина, которая применяет вальпроат, забеременела, ее необходимо немедленно направить к специалисту, чтобы рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус с гипоксией у женщины могут сопровождаться особым риском смерти матери и плода. Если, в исключительных обстоятельствах, несмотря на известные риски, применение вальпроата во время беременности и после тщательного рассмотрения возможности альтернативного лечения, беременная женщина должна получать вальпроат для лечения эпилепсии, рекомендуется:

- применять самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу препарата на несколько доз для приема в течение дня;
- использовать лекарственную форму с пролонгированным действием, что может быть более приемлемым по сравнению с другими лекарственными формами, во избежание высоких пиковых плазменных концентраций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Всех беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту, который имеет опыт пренатальной медицины, для оценки и консультирования по выявленной беременности. Необходимо провести специализированный пренатальный скрининг с целью выявления возможных дефектов развития нервной трубки плода или других пороков развития. Прием препаратов фолиевой кислоты до наступления беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, которые являются частыми при всех беременностях. Однако имеющиеся данные не позволяют утверждать, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития вследствие экспозиции вальпроата.

Риск у новорожденных

- Очень редко сообщалось о случаях геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности. Данный геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением уровня других факторов свертывания крови. Также сообщалось об афибриногенемии, что может привести к летальному исходу. Однако нужно отличать этот синдром от снижения уровня витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. В связи с этим у новорожденных сразу после родов нужно определить количество тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме крови, провести коагуляционные пробы и определить факторы свертывания крови.
- Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в III триместре беременности.
- Сообщалось о случаях гипотиреоза у новорожденных, матери которых во время беременности принимали вальпроат.
- У новорожденных, матери которых принимали вальпроат в III триместре беременности, может развиваться синдром отмены (в частности в виде нервного возбуждения, раздражительности, повышенной возбудимости, нервозности, гиперкинезии, тонических расстройств, тремора, судорог и расстройств сосания).

Период кормления грудью

Вальпроат экскретируется в грудное молоко человека в концентрации, которая составляет от 1 до 10 % его уровня в плазме крови матери. У новорожденных/младенцев, чьи матери получали лечение этим препаратом, наблюдались нарушения со стороны крови (см. раздел «Побочные реакции»).

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от терапии вальпроатом с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Сообщалось о случаях аменореи, поликистоза яичников и повышения уровня тестостерона у женщин, принимавших вальпроат (см. раздел «Побочные реакции»). Применение вальпроата может также привести к снижению фертильности у мужчин (см. раздел «Побочные реакции»). В случаях, о которых сообщалось, отмечается, что фертильная дисфункция является обратимой и исчезает после прекращения применения лекарственного средства.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Применение вальпроата может обеспечить достаточный контроль судорожных припадков, чтобы пациент мог получить водительское удостоверение.

Пациентов следует предупредить о риске возникновения транзиторной сонливости, особенно в случаях комбинированной противоэпилептической терапии или в случае совместного применения препарата с бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Способ применения и дозы.

Сироп Винител® предназначен для перорального применения.

Суточная доза зависит от возраста и массы тела. Лекарственное средство можно давать 2 раза в день.

Дозировка

Взрослые

Начальная доза составляет 600 мг в сутки с постепенным увеличением на 200 мг с трехдневными интервалами до достижения контроля над судорогами. Обычно контроль достигается в пределах дозирования 1000 - 2000 мг в сутки, то есть 20 - 30 мг/кг/сутки. Если в этом диапазоне не удалось достичь должного контроля, доза может быть дополнительно увеличена до 2500 мг в сутки.

Дети с массой тела более 20 кг

Начальная доза должна составлять 400 мг в сутки (независимо от массы тела) с постепенным ее увеличением до достижения контроля над судорогами. Обычно контроль достигается в пределах дозирования 20 - 30 мг/кг/сутки. Если в этом диапазоне не удалось достичь должного контроля, доза может быть дополнительно увеличена до 35 мг/кг/сутки.

Дети с массой тела менее 20 кг

Суточная доза составляет 20 мг/кг. В тяжелых случаях доза может быть увеличена, но только у пациентов, у которых возможно контролировать уровень вальпроевой кислоты в плазме крови. В случае применения дозы выше 40 мг/кг/сутки необходимо проводить контроль показателей общего и биохимического анализа крови.

Пациенты пожилого возраста

Хотя у пациентов пожилого возраста фармакокинетика вальпроата модифицирована, это имеет ограниченное клиническое значение и дозирование должно определяться степенью контроля судорог. Также у пациентов пожилого возраста увеличивается объем распределения, и вследствие уменьшения связывания препарата с плазменным альбумином доля свободной фракции вальпроата увеличивается. Это может влиять на клиническую интерпретацию уровней вальпроевой кислоты в плазме крови.

Пациенты с почечной недостаточностью

Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы вальпроата. Дозировка должна быть скорректирована в соответствии с клиническим наблюдением, поскольку мониторинг концентраций в плазме крови может вводить в заблуждение (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не рекомендуется совместное применение салицилатов и вальпроата, поскольку они имеют одинаковый метаболический путь (см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

У пациентов, лечение которых включало в себя вальпроевую кислоту, наблюдались случаи нарушения функции печени, включая печеночную недостаточность, приводящую к летальным исходам (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Применение салицилатов не рекомендуется детям до 16 лет. В частности, совместное применение салицилатов с вальпроатом у детей в возрасте до 3 лет повышает риск токсического поражения печени (см. раздел «Особенности применения»).

Дети женского пола, женщины репродуктивного возраста

Лечение вальпроатом должно быть инициировано и контролироваться специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии. Вальпроат не следует применять детям женского пола и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимы (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Вальпроат назначается и отпускается в соответствии с «Программой предотвращения беременности» (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Во время регулярных пересмотров лечения необходимо тщательно взвешивать преимущества и риски лечения вальпроатом.

Вальпроат желателен назначать в качестве монотерапии и применять минимальные эффективные дозы, по возможности – в виде препарата с пролонгированным высвобождением. Суточную дозу

следует разделить как минимум на два приема (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Комбинированная терапия

В случае начала терапии вальпроатом у пациентов, уже принимающих другие противосудорожные препараты, дозу последних необходимо медленно уменьшать. Начинать терапию вальпроатом следует постепенно, при этом целевой дозы необходимо достичь примерно через 2 недели. В некоторых случаях при применении вальпроата совместно с противосудорожными препаратами, которые являются индукторами печеночных ферментов (например, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), может возникнуть необходимость в повышении дозы на 5 - 10 мг/кг/сутки. После полной отмены индукторов печеночных ферментов необходимо поддерживать надлежащий контроль судорог с помощью более низкой дозы вальпроата. При одновременном применении с барбитуратами, в частности, если наблюдается седация (особенно у детей), дозировку барбитуратов следует уменьшить.

Примечание: Детям, нуждающимся в дозе выше 40 мг/кг/сутки, необходимо проводить контроль показателей общего и биохимического анализа крови.

Оптимальная дозировка определяется в основном контролем судорог, а рутинное измерение уровня вальпроата в плазме крови является ненужным. Однако метод измерения уровня вальпроата в плазме крови доступен и может быть полезным в случаях ненадлежащего контроля судорог или подозрения на побочные реакции (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети.

Препарат разрешен к применению в педиатрической практике.

Передозировка.

Симптомы

При передозировке, при которой плазменные концентрации вальпроата выше максимального терапевтического уровня в 5 – 6 раз, маловероятно возникновение других симптомов, кроме тошноты, рвоты и головокружения.

Клиническая картина острой массивной передозировки, при которой плазменные концентрации вальпроата в 10 – 20 раз превышают максимальный терапевтический уровень, обычно включает угнетение ЦНС или кому с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, нарушением функции дыхания, метаболическим ацидозом, гипотензией и сосудистым коллапсом/шоком. В общем прогноз такой передозировки благоприятный. Однако известны несколько случаев с летальным исходом. Следует отметить, что симптомы передозировки могут быть разными. Сообщалось о возникновении судорог при очень высоком уровне вальпроата в плазме крови (см. также раздел «Фармакокинетика»). Описано несколько случаев развития внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга.

Наличие натрия в составе препарата может вызвать гипернатриемию в случае передозировки.

Лечение

Симптоматическое лечение на фоне постоянного кардио-респираторного мониторинга состояния пациента. В период до 10 – 12 часов после передозировки вальпроата эффективным является промывание желудка. Полезными могут быть процедуры гемодиализа и гемоперфузии. Есть данные об успешном применении налоксона, иногда в сочетании с активированным углем перорально.

В случаях массивной передозировки применяют процедуры гемодиализа и гемоперфузии.

Побочные реакции.

Побочные реакции классифицируются в зависимости от частоты развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($\geq 1/10000$); частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

Врожденные пороки и нарушения развития (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Гепатобилиарные нарушения

Часто: поражение печени (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщалось о случаях тяжелого поражения печени, в том числе печеночной недостаточности, которая иногда приводила к летальному исходу (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»). Часто имеет место транзиторное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, заболевания десен (преимущественно гиперплазия десен), стоматит, боль в желудке, диарея.

Вышеупомянутые побочные реакции часто наблюдаются в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без необходимости отменять препарат. Обычно эти проблемы можно нивелировать, принимая лекарственное средство вместе с едой или после нее.

Нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, ухудшение памяти, головная боль, нистагм.

Нечасто: кома*, энцефалопатия, летаргия* (см. ниже), обратимый синдром паркинсонизма, атаксия, парестезия, обострение судорог (см. раздел «Особенности применения»).

Редко: обратимая деменция, связанная с обратимой церебральной атрофией, когнитивные расстройства.

Сообщалось о случаях седации, обычно при совместном применении вальпроата с другими противосудорожными препаратами. В случае монотерапии вальпроатом случаи седации регистрировались очень редко, на ранних стадиях лечения, и имели временный характер.

* Сообщалось о редких случаях летаргии, которая могла прогрессировать до ступора, который иногда сопровождался галлюцинациями или судорогами. Очень редко наблюдались энцефалопатия и кома. Эти случаи часто были связаны со слишком высокой начальной дозой, слишком быстрым увеличением дозы или вследствие комбинированного лечения противосудорожными препаратами (особенно с применением фенобарбитала или топирамата). Обычно данные проявления исчезают после отмены вальпроата или уменьшения его дозы.

Также возможно развитие повышенной настроенности. Обычно данное явление является полезным, однако периодически сообщалось о случаях агрессии, гиперактивности и расстройств поведения.

Со стороны психики

Часто: спутанность сознания, галлюцинации, агрессия*, возбуждение*, расстройства внимания*.

Редко: расстройства поведения*, психомоторная гиперактивность*, трудности с обучением*.

* Эти побочные реакции наблюдаются преимущественно у детей.

Метаболические и алиментарные расстройства

Часто: гипонатриемия, увеличение массы тела*.

* Увеличение массы тела необходимо тщательно контролировать, поскольку это является фактором риска развития поликистоза яичников (см. раздел «Особенности применения»).

Редко: гипергаммониемия* (см. раздел «Особенности применения»), ожирение.

* Единичные случаи умеренной гипергаммониемии без каких-либо существенных изменений в результатах стандартных тестов для оценки функции печени. Обычно эти изменения носят транзиторный характер и не требуют прекращения лечения. Однако они могут проявляться клинически в виде рвоты, атаксии и прогрессирования помутнения сознания. В случае возникновения вышеперечисленных симптомов необходимо прекратить прием вальпроата.

Сообщалось также о случаях гипергаммониемии, которая сопровождалась неврологическими симптомами (см. раздел «Особенности применения»). В таком случае следует рассмотреть необходимость проведения дополнительных обследований.

Со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром несоответствующей секреции антидиуретического гормона (АДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или повышение уровня андрогенных гормонов).

Редко: гипотиреоз (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особенности применения»).

Нечасто: панцитопения, лейкопения.

Редко: аплазия костного мозга, включая чистую эритроцитарную аплазию, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз.

После отмены препарата картина крови нормализовалась.

Сообщалось об отдельных случаях снижения уровня фибриногена в крови и/или увеличения протромбинового времени, обычно без сопутствующих клинических признаков, особенно в случае лечения высокими дозами вальпроата, который ингибирует вторую фазу агрегации тромбоцитов. Появление спонтанных синяков или кровотечения является показанием к отмене препарата и дополнительному обследованию (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: гиперчувствительность, транзиторная и/или дозозависимая алопеция (потеря волос), поражение ногтей и ногтевого ложа. Отрастание обычно начинается в течение полугода, хотя волосы могут стать более кудрявыми, чем раньше.

Нечасто: ангионевротический отек, сыпь, поражение волос (например, необычная текстура, изменение цвета, ненормальный рост волос).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозного высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, синдром поликистозных яичников.

Очень редко: гинекомастия.

Со стороны сосудов

Часто: кровотечение (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Нечасто: васкулит.

Со стороны органов зрения

Редко: диплопия.

Со стороны органов слуха

Часто: глухота (причинно-следственные связи не установлены).

Со стороны почек и мочевыводящего тракта

Часто: недержание мочи.

Нечасто: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (дисфункция проксимальных почечных канальцев, вызывающая глюкозурию, протеинурию, фосфатурию и урикозурию), связанный с терапией вальпроатом, но механизм возникновения до сих пор не выяснен.

Общие расстройства

Нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Нечасто: снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно получавших терапию вальпроатом. Механизм воздействия вальпроата на метаболизм костной ткани не определен.

Редко: системная красная волчанка, рабдомиолиз (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Результаты исследований

Редко: снижение уровня факторов коагуляции (по крайней мере одного), патологические результаты тестов на свертываемость крови (например, удлинение протромбинового времени,

удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, повышение показателя международного нормализованного соотношения) (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (в том числе кисты и полипы)

Редко: миелодиспластический синдром.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства является важной процедурой. Это позволяет продолжать контролировать соотношение польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинские работники должны сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях в ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» и заявителю через форму обратной связи на вебсайте: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 100 мл или по 200 мл в стеклянном флаконе с крышкой с контролем первого вскрытия. Каждый флакон в картонной упаковке вместе со шприцем-дозатором объемом 5 мл и адаптером для шприца.

По 100 мл или по 200 мл в стеклянном флаконе с крышкой, недоступной для открытия детьми. Каждый флакон в картонной упаковке вместе со шприцем-дозатором объемом 5 мл и адаптером для шприца.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Дата последнего пересмотра.

15.07.2021 № 1452