

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вальпроат обладает высоким тератогенным потенциалом, и дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, подвержены высокому риску врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы (см. раздел 4.6).

Должно быть обеспечено выполнение женщинами с детородным потенциалом условий Программы Предотвращения Беременности. Пациентка должна быть полностью проинформирована о рисках, связанных с приемом вальпроата во время беременности.

Следует регулярно переоценивать соотношение польза/риск при лечении Энкорат Хроно 500, особенно если пациентка планирует беременность или уже беременна.

Дополнительную информацию см. в разделах 4.2, 4.3, 4.4 и 4.6.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Энкорат Хроно 500, таблетки, покрытые оболочкой с модифицированным высвобождением, 500 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой с модифицированным высвобождением, содержит действующие вещества: вальпроат натрия – 333,0 мг, вальпроевая кислота – 145,0 мг (что соответствует содержанию вальпроата натрия 500,0 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой с модифицированным высвобождением.

Таблетки покрытые оболочкой капсуловидной формы, оранжевого цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Применяется в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэpileптическими средствами у взрослых и детей для лечения:

- генерализованных эpileптических припадков (клонических, тонических, тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических припадков); синдрома Леннокса-Гасто;
- парциальных эpileптических приступов (парциальных припадков с вторичной генерализацией или без).

У взрослых пациентов:

- лечение маниакальных эпизодов при биполярных аффективных расстройствах у пациентов, у которых терапия препаратами лития не дала положительного эффекта, а также у пациентов с непереносимостью препаратов лития. Для пациентов, которые ответили на лечение острого маниакального эпизода вальпроатом, имеет смысл рассмотреть продление терапии препаратом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Девочки и женщины детородного возраста

Лечение препаратами вальпроевой кислоты должно начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии. Препараты вальпроевой кислоты противопоказано назначать лицам женского пола и женщинам с детородным потенциалом, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения. В этом случае препараты вальпроевой кислоты следует назначать и осуществлять наблюдение за пациентками в соответствии с Программой предотвращения беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Мужчины

Лечение пациентов мужского пола лекарственными препаратами, содержащими вальпроаты, следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.

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

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

Энкорат Хроно 500 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.

Энкорат Хроно 500 принимают один или два раза в сутки, предпочтительно во время еды. Таблетку не разжевывают, проглатывают целиком. Суточная доза варьирует в зависимости от возраста и массы тела пациента.

Режим дозирования при эпилепсии

Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.

Следует подбирать минимальную эффективную дозу для предотвращения развития приступов эпилепсии (особенно во время беременности). Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие нежелательных реакций. 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 1 кг массы тела, которую затем постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на 1 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 20-30 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).

Хотя 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.

Большинство пациентов, которые уже принимают лекарственную форму препарата вальпроевой кислоты не пролонгированного действия, могут быть переведены на лекарственную форму препарата пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические препараты (ПЭП), перевод на прием препарата Энкорат Хроно 500 следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенobarбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие ПЭП могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрацию 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 ПЭП их следует добавлять к лечению постепенно (см. раздел 4.5).

Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах

Взрослые пациенты

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 1 кг массы тела, также показала приемлемый профиль безопасности.

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

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

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

Дети и подростки

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

Особые группы пациентов

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

Лечение препаратом Энкорат Хроно 500 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 4.4 и 4.6), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Предпочтительным является применение препарата Энкорат Хроно 500 в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности 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 4.5).

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопроотеинемией

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

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;
- острый и хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы;

- пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел 4.4);
- одновременное применение с мефлохином, препаратами зверобоя продырявленного;
- период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4 и 4.6);
- женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- детский возраст до 6 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью назначают препараты вальпроевой кислоты в случаях, когда у пациентов имеются:

- заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- беременность (см. разделы 4.2 и 4.6);
- врожденные ферментопатии;
- угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечная недостаточность (требуется коррекция дозы);
- гипопропротеинемия (см. разделы 5.2 и 4.2);
- одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- одновременный прием фенobarбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропoфола, азтреонама, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих лекарственных препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел 4.5);
- одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин - пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты);
- одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами.

Применение у пациентов мужского пола:

Результаты ретроспективного обсервационного исследования предполагают повышенный риск развития нарушений нервно - психического развития (ННПР) у детей (в возрасте от 0 до 11 лет), отцы которых получали монотерапию вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, отцы которых получали монотерапию ламотриджином или левитирацетамом (см. раздел 4.6).

Специалисты, назначающие данный препарат, должны информировать пациентов мужского пола о потенциальных рисках и необходимости применения эффективных методов контрацепции, в том числе для его партнерши, при применении вальпроатов и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

Пациентам мужского пола следует рекомендовать не сдавать сперму во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения.

Лечение вальпроатами пациентов мужского пола необходимо регулярно пересматривать, чтобы оценить, остается ли терапия вальпроатами наиболее подходящим лечением в данной группе пациентов.

Для пациентов мужского пола, планирующих рождение ребенка, следует рассмотреть подходящие альтернативные варианты лечения и обсудить их с пациентом. Индивидуальные обстоятельства следует оценивать для каждого пациента. Рекомендуются при необходимости обратиться за консультацией специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.

Пациентам мужского пола будет предоставлена брошюра для пациента.

Перед началом применения Энкората Хроно 500 и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

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

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Получены отдельные сообщения о развитии тяжелых поражений печени, иногда со смертельным исходом на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько ПЭП; грудные дети и дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

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

Симптомы, вызывающие 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 болью в животе;

- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) 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 (см. выше), требует прекращения применения препарата Энкорат Хроно 500. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Зарегистрированы 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 смертельного 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.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза 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 ПЭП по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен.

Поэтому пациентов, принимающих препарат Энкорат Хроно 500, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и попыток, а в случае их возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Усиление судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при использовании вальпроата у некоторых пациентов вместо облегчения симптомов частота и тяжесть судорог

могут усиливаться (вплоть до эпилептического статуса) или могут появляться новые типы судорог. В случае усиления судорог пациенту рекомендуется немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.8).

Эти судороги следует отличить от тех, которые могут произойти из-за изменений в одновременно проводимом противосудорожном лечении или в связи с фармакокинетическими взаимодействиями (см. раздел 4.5), в связи с токсичностью (заболевания печени или энцефалопатия) (см. разделы 4.4 и 4.8) или в связи с передозировкой. Ввиду того, что в организме лекарственный препарат преобразуется в вальпроовую кислоту, его не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, подвергающимися такой же биотрансформации, во избежание передозировки вальпроовой кислоты (например, вальпроат натрия, вальпроат калия).

Пациенты с наличием или с подозрением на митохондриальную патологию

Вальпроат может вызывать или ухудшать клинические симптомы основных митохондриальных патологий, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также кодирующего ядерного гена POLG. В частности, острая печеночная недостаточность и связанные с патологией печени смертельные случаи были ассоциированы с лечением вальпроатом в большей степени у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене митохондриальной γ -полимеразы (POLG; например, при синдроме Альперса-Гуттенлохера). Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов с семейным анамнезом или с суггестивными симптомами, типичными для POLG нарушений, включая, но не ограничиваясь, энцефалопатией невыясненной этиологии, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), присутствием эпилептического статуса, задержкой развития, психомоторным регрессом, аксональной моторно-сенсорной невропатией, миопатической мозжечковой атаксией, офтальмоплегией или осложненной мигренью в окципитальной области. Исследование на наличие POLG мутаций следует проводить в соответствии с текущей клинической практикой для диагностики такой патологии.

Алкоголь

Не рекомендуется принимать алкоголь во время лечения вальпроатом.

Гематологические тесты

До того, как начать лечение, а также перед хирургическими операциями и в случаях спонтанных гематом или кровотечений рекомендуется провести анализ крови (количество клеток крови, включая число тромбоцитов, время кровотечения и показатели свертывания крови) (см. раздел 4.8).

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности может возникнуть необходимость снижения дозы лекарственного препарата. Поскольку мониторинг концентрации вальпроата в плазме может вводить в заблуждение, дозировка должна быть скорректирована в соответствии с клиническими показателями.

Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа

Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа должны быть проинформированы о высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

Нарушения цикла образования мочевины

Пациентам с дефицитом ферментов карбамидного цикла приём препарата не рекомендован. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии, протекавшей со stuporом или комой.

Если у ребенка в прошлом имелись печёночные и желудочно-кишечные симптомы невыясненного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, случаи цитолиза) с нарушением уровня сознания (летаргией, комой), задержкой умственного развития или со случаями смерти новорожденного или малолетнего ребёнка в его семье, прежде чем начать лечение вальпроатом, следует провести обследование обмена веществ, в частности, на наличие аммониемии натощак и после приёма пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на тот факт, что данный лекарственный препарат вызывает нарушения иммунной системы лишь в исключительных случаях, следует тщательно взвешивать пользу и риск при назначении препарата пациентам, страдающим системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

В процессе лечения возможна прибавка в весе. Пациенту необходимо следить за диетой и контролировать свой вес для сведения риска к минимуму.

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 4.4, 4.6);
- 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 4.4, 4.6).

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом;
- убедиться в том, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушения психического и физического развития ребенка;
- убедиться в том, 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 в том, 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 в том, что пациентка осознаёт необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;

- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;

- убедиться в том, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности.

Указанная выше информация также применима 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 в том, что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;

- убедиться в том, что пациенты детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врождённых 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 надёжных методов контрацепции и соблюдения условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

Тест на беременность

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствии подтверждённого работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

Методы контрацепции

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо соблюдать надлежащие методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения.

Пациентам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надёжного 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 пациентка 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 всё возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.6). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности женщине 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 4.5).

Вспомогательные вещества

В связи с наличием в составе красителя солнечный закат желтый (E110) лекарственное средство может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты и

бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция дозы.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточную концентрацию 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 нежелательных реакций (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии (первые 15 дней), с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, а при определении концентрации фенитоина определять и концентрацию его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина возможно увеличение плазменной концентрации активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. 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 период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина, особенно гематологических эффектов, за счет замедления его метаболизма вальпроевой кислотой. Необходимо постоянное клиническое

наблюдение и мониторинг лабораторных показателей. Следует делать анализ крови для исключения развития анемии в течение первых двух месяцев комбинированной терапии.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен 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

Одновременный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому снижению клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, примидон, фенобарбитал, карбамазепин), снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии доза вальпроевой кислоты должна 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 наличия признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

Азтреонам

Риск развития судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций вальпроевой кислоты и возможная коррекция дозы противосудорожного препарата во время лечения этим антибактериальным препаратом и после прекращения лечения.

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. Необходимо клиническое наблюдение и контроль лабораторных показателей, возможна коррекция дозы вальпроата во время лечения и после прекращения приема фелбамата.

Карбамазепин

Возможно уменьшение плазменной концентрации вальпроевой кислоты из-за ускорения карбамазепином ее метаболизма в печени. Необходимо клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций и возможна коррекция доз обоих противосудорожных препаратов.

Ламотриджин

Возможно повышение концентрации ламотриджина в плазме крови (из-за замедления вальпроатом метаболизма ламотриджина в печени). Если необходимо одновременное применение этих препаратов, требуется проведение клинического контроля.

Мефлохин

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

Препараты зверобоя продырявленного

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

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

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

Непрямые антикоагулянты, включая варфарин и другие производные кумарина

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

Циметидин, эритромицин

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентрации 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 сопровождалось возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в крови во время лечения карбапенемами и после их отмены.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина и после его от

Ингибиторы протеаз

Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир, снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении.

Колестирамин

Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении.

Эстроген-содержащие препараты

Препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Другие виды взаимодействия

Топирамат или ацетазоламид

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

Кветиапин

Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

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

Миелотоксичные лекарственные препараты

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лечение эпилепсии:

- вальпроат противопоказан во время беременности, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного препарата для лечения;
- вальпроат противопоказан женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда условия программы предотвращения беременности выполнены.

Лечение биполярного расстройства:

- вальпроат противопоказан во время беременности;
- вальпроат противопоказан женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда условия программ предотвращения беременности выполнены.

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов и эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата во время беременности

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

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

Тератогенность и врожденные пороки развития

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали высокую частоту формирования малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Так, риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5 / 2,3 / 2,3 и 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином/ карбамазепином/ фенobarбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные 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 развития тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составляющий 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, дисморфизм

лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости) и множественные аномалии различных систем организма.

Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического действия на органы слуха.

Нарушения психического и физического развития детей

Доказано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательное влияние на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой такой риск отсутствует, 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, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели симптомы задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию других противосудорожных препаратов. Несмотря на то, что нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери.

Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными

Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно 3-5- кратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

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 виде монотерапии).

Факторами риска формирования пороков развития плода являются: дозировка 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 4.4, 4.6. и 4.3), а также 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 4.4, 4.5).

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 перевести пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.4). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Беременные женщины

Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения, при эпилепсии (см. разделы 4.3, 4.4) и противопоказано при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.

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

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

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности.

Если несмотря на известный риск применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности, женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании «биполярные аффективные расстройства» следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;

- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения по сравнению с другими лекарственными формами;
- по возможности, еще до наступления беременности, дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты;
- следует проводить постоянную (в том числе в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к летальному исходу. Данный геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенobarбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в III триместре беременности.

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

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

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистоза яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови - возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.8). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел 4.8). Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

Лактация

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

Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приеме препарата, однако при этом следует принимать во внимание профиль нежелательных реакций препарата, в особенности, вызываемые им гематологические нарушения.

Мужчины и потенциальный риск развития нарушений нервно-психического развития (ННПР) у детей, отцы которых получали лечение вальпроатами за 3 месяца до зачатия.

Ретроспективное обсервационное исследование, проведенное в трех странах Северной Европы предполагает повышенный риск развития нарушений нервно-психического развития (ННПР) у детей (от 0 до 11 лет), отцы которых получали монотерапию вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, отцы которых получали монотерапию ламотриджином или леветирацетамом.

Данные метаанализа, полученные из трех стран, позволили определить совокупное скорректированное отношение риска (ОР) 1,50 (95 % ДИ: 1,09–2,07) ННПР у детей, отцы, которых получали монотерапию вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с группой пациентов, получавших монотерапию ламотриджином/леветирацетамом.

Скорректированный кумулятивный риск ННПР колебался от 4,0 % до 5,6 % в группе монотерапии вальпроатами, по сравнению с 2,3 % до 3,2 % в группе пациентов, получавших монотерапию ламотриджином/леветирацетамом.

Исследование не было достаточно масштабным, чтобы изучить взаимосвязь с конкретными ННПР. Из-за ограниченности данных исследования, таких как различие в показаниях к применению и продолжительности приема вальпроатов между группами сравнения, предполагается, что для детей, чьи отцы принимали вальпроаты в течение 3 месяцев до зачатия, существует потенциальный риск развития ННПР, хотя причинно-следственная связь между применением вальпроатов мужчинами и развитием ННПР у их детей не была подтверждена.

Среднее время наблюдения за детьми в группе вальпроатов колебалось от 5,0 до 9,2 года по сравнению с 4,8 и 6,6 годами у детей в группе ламотриджина или леветирацетама.

В исследовании не оценивался риск ННПР у детей, рожденных от мужчин, прекративших лечение вальпроатами более чем за 3 месяца до зачатия (т. е. допускающих новый сперматогенез без воздействия вальпроатов).

После воздействия на пациентов мужского пола в течение 3 месяцев до зачатия, наблюдаемый потенциальный риск ННПР имеет меньшую величину, чем известный риск ННПР после внутриутробного воздействия вальпроатов на пациентов женского пола в период беременности. По результатам пострегистрационных исследований исходов приема в период беременности лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты, у детей дошкольного возраста, был достоверно установлен риск возникновения признаков задержки раннего развития, такие как задержка речевого и двигательного развития, снижение интеллектуальных способностей, слабые языковые навыки и проблемы с памятью - до 30-40 % детей, чьи матери получали вальпроаты во время беременности.

В качестве меры предосторожности, специалисты, назначающие данный препарат, должны информировать пациентов мужского пола о потенциальных рисках и необходимости применения эффективных методов контрацепции, в том числе для его партнерши, при применении вальпроатов и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

Пациентам мужского пола следует рекомендовать не сдавать сперму во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения.

Лечение вальпроатами пациентов мужского пола необходимо регулярно пересматривать, чтобы оценить, остается ли терапия вальпроатами наиболее подходящим лечением в данной группе пациентов.

Для пациентов мужского пола, планирующих рождение ребенка, следует рассмотреть подходящие альтернативные варианты лечения и обсудить их с пациентом. Индивидуальные обстоятельства следует оценивать для каждого пациента. Рекомендуется при необходимости обратиться за консультацией, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо учитывать, что в начале лечения вальпроевой кислотой при применении ее в высоких дозах и/или при комбинировании с препаратами, влияющими на ЦНС, возможно появление таких нежелательных реакций, как сонливость или головокружение, которые могут оказать влияние на способность управлять автотранспортом или другими движущимися механизмами. В таких случаях следует воздержаться от управления автомобилем.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции классифицируются следующим образом в зависимости от частоты: 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 определена на основании имеющихся данных).

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

редко: миелодиспластические синдромы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел 4.4);

нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее); после отмены препарата картина крови возвращается к норме;

редко: нарушение костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО (международного нормализованного отношения)) (см. разделы 4.4 и 4.6). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Эндокринные нарушения

нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентрации андрогенов в крови);

редко: гипотиреоз (см. раздел 4.6).

Нарушения метаболизма и питания

часто: гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников);

редко: гипераммониемия* (см. раздел 4.4), 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 других неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел 4.4).

Психические нарушения

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

редко: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушение способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

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

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: тремор;

часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушение памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут);

нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, утяжеление судорог (см. раздел 4.4);

редко: обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства;

частота неизвестна: седация.

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

Нарушения со стороны органа зрения

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны сосудов

часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы 4.4 и 4.6);

нечасто: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные нарушения

очень часто: тошнота;

часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды;

нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения); в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы (см. раздел 4.4);

частота неизвестна: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: поражения печени (отклонение от нормы показателей функционального состояния печени: 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 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез» и «Эндокринные нарушения»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. подраздел «Эндокринные нарушения»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа;

нечасто: ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]);

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

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

редко: системная красная волчанка (см. раздел 4.4), рабдомиолиз (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

часто: непроизвольное мочеиспускание;

нечасто: почечная недостаточность;

редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

Тератогенный риск (см. раздел 4.6).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

часто: дисменорея;

нечасто: аменорея;

редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников;

частота неизвестна: нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Беларусь:

220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а, тел.: (17) 242 00 29,

электронная почта: rcpl@rceth.by, сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

4.9. Передозировка

Симптомы

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком.

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

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 систем 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозепилептические средства.

Код АТХ: N03AG01

Механизм действия

Энкорат Хроно 500 - противозепилептический лекарственный препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противозепилептическую активность в отношении различных типов эпилепсии.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль лекарственного препарата.

При приеме таблеток Энкорат Хроно 500 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. Время достижения максимальной плазменной концентрации ($T_{\max}$) составляет $6,58 \pm 2,23$ часа. Равновесная плазменная концентрация достигается в течение 3-4 дней регулярного приема лекарственного препарата.

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

Распределение

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

Связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90-95 %), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %.

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

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

Вальпроевая кислота выделяется в грудное молоко. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет от 1 % до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Биотрансформация

Биотрансформация вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Элиминация

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5 % вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 часов. При комбинации с противосудорожными лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$

уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными лекарственными препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месяцев близки к таковым у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 часов.

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

Согласно литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие лекарственные препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20 %, что могло привести к уменьшению ее сывороточной концентрации (см. раздел 4.5). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность.

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием.

Особенности фармакокинетики при беременности

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

Форма пролонгированного действия обладает следующими характеристиками:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением $C_{\max}$ (снижение $C_{\max}$ приблизительно на 25 %), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 часов после приема;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме крови.

Плацентарный барьер

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Каждая таблетка Энкорат Хроно 500 содержит:

Ядро таблетки

гипромеллоза 2208

этилцеллюлоза

кремния диоксид коллоидный безводный.

Оболочка таблетки

опадрай 200F 230000 (в т. ч. спирт поливиниловый, частично гидролизованный, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 4000, сополимер метакриловой кислоты (тип C), солнечный закат желтый (E110), натрия бикарбонат).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света, при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ОПА/Ал/ПВХ.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке картонной (упаковка №10х3).

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

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. Держатель регистрационного удостоверения

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., 222518, г. Борисов, ул. Чапаева, 64,
e-mail: market@borimed.com
тел/факс +375(177) 735612, 731156.

Произведено и расфасовано: «Сан Фарма Лабораторис Лтд.», Индия

Упаковано: Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов».

8. Номер регистрационного удостоверения

22/10/2360

9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата подтверждения регистрации: 12.05.2020

10. Дата пересмотра текста