

Состав

действующие вещества: вальпроат натрия и вальпроевая кислота;

1 таблетка содержит вальпроата натрия 333 мг, вальпроевой кислоты 145 мг (что эквивалентно вальпроата натрия 500 мг);

вспомогательные вещества: гипромеллоза, этилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный водный, кремния диоксид коллоидный безводный, сахарин натрия;

оболочка: гипромеллоза, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид (Е 171), полиакрилатная дисперсия.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: продолговатые, почти белые таблетки с риской с обеих сторон, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Код АТС N03A G01.

Фармакодинамика

Фармакологическая активность вальпроата направлена преимущественно на центральную нервную систему. Он демонстрирует противосудорожные свойства в отношении широкого спектра судорог у животных и эпилепсии у людей.

В экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено 2 механизмы противосудорожного действия вальпроата.

Первый - прямой фармакологический эффект, что зависит от концентрации вальпроата в плазме крови и тканях головного мозга.

Второй - непрямой - возможно, связан с метаболитами вальпроата, которые остаются в головном мозге, или с модификациями нейромедиаторов, или с прямым действием на мембрану.

Наиболее вероятной является гипотеза, что после введения вальпроата повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

В ходе фармакологических исследований на животных было показано, что вальпроат натрия имеет противосудорожные свойства на различных моделях экспериментальной эпилепсии (с генерализованными и фокальными судорогами).

Аналогично в ходе исследований было показано, что вальпроат натрия оказывает противозепилептическим действием при различных формах эпилепсии у человека. Вероятно, это действие базируется на ГАМК-эргичный (опосредованной гамма-аминомасляной кислотой) активности, которая предупреждает или ограничивает диффузию разрядов. Активной формой вальпроата натрия, которая применяется внутривенно или перорально, является вальпроевая кислота.

В ходе некоторых исследований *in vitro* было замечено, что вальпроат натрия может стимулировать репликацию ВИЧ-1, однако этот эффект является слабым и в большинстве исследований не был воспроизводимым. Клинические последствия такого эффекта для пациентов, инфицированных вирусом ВИЧ-1 не известны. При применении вальпроата натрия пациентам, инфицированным вирусом ВИЧ-1, следует принимать к сведению эту информацию для правильной интерпретации результатов анализа вирусной нагрузки.

Вальпроат сокращает продолжительность промежуточных фаз сна с одновременным увеличением фазы медленного сна.

Фармакокинетика

Различные фармакокинетические исследования, проведенные с применением вальпроата, показали следующие результаты.

После перорального приема препарата Депакин Хроно 500 мг биодоступность в плазме крови приближается к 100 %.

В плазме крови препарат Депакин Хроно 500 мг находится в форме вальпроевой кислоты. Абсорбция препарата Депакин Хроно 500 мг, таблеток, покрытых оболочкой, пролонгированного действия, в желудочно-кишечном тракте начинается сразу и имеет равномерный и длительный характер. Благодаря этому достигается отсутствие пиков плазменной концентрации действующего вещества и лучше поддержание терапевтических концентраций вальпроевой кислоты во времени.

Распределение. Объем распределения вальпроевой кислоты ограничен в основном кровью и внеклеточными жидкостями, которые быстро обновляются. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и ткани

головного мозга.

Вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей:

- у животных вальпроат проникает через плацентарный барьер в таком же объеме, как и у человека;
- в нескольких публикациях оценивалась концентрацию вальпроата в пуповинной крови новорожденных во время родов у людей: концентрация вальпроата в сыворотке пуповинной крови была одинаковой или несколько превышала таковую в сыворотке крови матери.

Период полувыведения составляет 15-17 часов.

Связывание с белками крови происходит в основном с альбумином и является дозозависимым и насыщенной. При общей концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40-100 мг/л доля ее свободной фракции составляет обычно 6-15 %. У пациентов с почечной недостаточностью существует тенденция к увеличению доли несвязанной фракции через снижение уровней альбумина, а следовательно, и количества имеющихся мест связывания.

Концентрация вальпроевой кислоты в спинномозговой жидкости подобна концентрации ее свободной фракции в плазме крови (около 10 %).

Вальпроевая кислота выводится при диализе, но объем выводимой фракции значительно уменьшается из-за его связывания с альбумином (около 10 %).

Вальпроат натрия проникает через плацентарный барьер. Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко (1-10 % от общей концентрации в сыворотке крови) женщин, которые получали препарат Депакин Хроно® 500 мг в период лактации.

Максимальная концентрация в плазме крови при условии применения натошак достигается в среднем через 5-7 часов после применения препарата. Эти временные интервалы могут увеличиваться на 2-4 часа, если препарат принимать во время еды.

После начала длительной терапии препаратом Депакин Хроно 500 мг равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается примерно через 3-4 дня, в некоторых случаях через более длительный период времени.

Минимальная концентрация вальпроата в сыворотке крови, необходимая для терапевтического эффекта, обычно составляет 40-50 мг/л. Терапевтическая плазменная концентрация вальпроевой кислоты обычно находится в диапазоне

40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л). В случае необходимости достижения более высокой концентрации нужно взвесить ожидаемую пользу и вероятность развития побочных эффектов, особенно дозозависимых. Если общая плазменная концентрация вальпроевой кислоты удерживается на уровне выше 150 мг/л (1040 мкмоль/л), то суточную дозу препарата следует уменьшить.

Метаболизм. Депакин Хроно 500 мг метаболизируется главным образом в печени. Основными метаболическими путями являются глюкуронидация и бета-окисления. В отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроат натрия не ускоряет ни собственную расщепления, ни расщепления других веществ, таких как эстроген и прогестерон. Это свойство находит свое отражение в отсутствии любого индуцирующего влияния на ферменты, участвующие в системе цитохрома P450. Существует более 10 известных метаболитов, некоторые из которых продемонстрировали противосудорожные свойства во время исследований на животных. Основным путем метаболизма вальпроата является глюкуронирование (примерно 40 %), которое происходит преимущественно с участием ферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Имеющаяся энтерогепатическая циркуляция.

Выведение. При постоянном применении вальпроевой кислоты в ее средний период полувыведения из плазмы крови у взрослых составляет 10,6 часа (хотя он может находиться в диапазоне от 5 до 20 часов), то суточную дозу необходимо разделять на два приема. Препарат выводится преимущественно с мочой после метаболизма путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления: 70 % – в форме глюкуронида и ± 7 % – в виде неизмененной вальпроевой кислоты. Остатки вещества выводятся через дыхательные пути и с калом. Период полувыведения у недоношенных новорожденных значительно увеличивается, достигая 30-70 часов в зависимости от степени недоношенности (тогда как он составляет 20-30 часов у доношенных новорожденных и младенцев в течение первого месяца жизни), и постепенно достигает показателей, характерных для детей и взрослых, то есть 8-22 часа со средним показателем 12 часов.

Молекула вальпроата подвергается диализу, но гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10 %). Вальпроат не индуцирует ферменты метаболической системы цитохрома P450; поэтому, в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, он не ускоряет ни своей собственной деградаци, ни деградаци других веществ, таких как эстроген-прогестагенов, а также пероральные антикоагулянты.

Экскретируется вальпроевая кислота преимущественно почками. Малая часть выводится в неизмененном виде, а большая часть введенной дозы экскретируется в форме метаболитов.

Кинетика в отдельных групп пациентов.

Почечная недостаточность. Уменьшается степень связывания с альбумином. Необходимо помнить о возможности повышения сывороточной концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. В случае такого повышения следует соответственно уменьшить дозу препарата.

Пациенты пожилого возраста. Наблюдались изменения фармакокинетических параметров, но они не были особенно значимыми. В связи с этим дозу необходимо определять на основании клинического ответа (то есть контроля судорог).

В сравнении с гастрорезистентной формой вальпроата эта лекарственная форма пролонгированного действия в эквивалентных дозах демонстрирует такие характеристики:

- исчезновение времени задержки абсорбции;
- более длительная абсорбция;
- идентичная биодоступность;
- более низкие общая максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и концентрация свободной фракции в плазме крови (C_{max} примерно на 25 % ниже относительно стабильным плато через 4-14 часов после приема препарата); этот эффект «сглаживания пика» обеспечивает более стабильные и более равномерно распределены в 24-часовом промежутке времени концентрации вальпроевой кислоты: при приеме препарата дважды в сутки в одной и той же дозе выраженность колебаний плазменных концентраций снижается вдвое;
- более линейная корреляция между дозой и общей концентрацией в плазме крови и концентрацией свободной фракции в плазме крови.

Доклинические данные по безопасности

Исследования на животных показали, что воздействие вальпроата in utero приводит к физическим и функциональным нарушениям слуховой системы крыс и мышей.

Показания

Основным показанием к применению препарата Депакин Хроно 500 мг, желательно в качестве монотерапии, является первичная генерализованная эпилепсия: малые эпилептические припадки/абсансы эпилепсия, массивные билатеральные миоклонические судороги, большие приступы эпилепсии с миоклонией или без нее, фотосенситивные формы эпилепсии.

Также препарат Депакин Хроно 500 мг как монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами является эффективным при таких заболеваниях:

вторичная генерализованная эпилепсия, особенно синдром Веста (судороги у детей раннего возраста) и синдром Леннокса - Гасто;

парциальная эпилепсия с простой или сложной симптоматикой (психосенсорные формы, психомоторные формы);

смешанные формы эпилепсии (генерализованные и парциальные).

Лечения эпизодов мании, ассоциированных с биполярными аффективными расстройствами. Профилактика рецидивов дистимического эпизодов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами, у которых при лечении эпизодов мании является терапевтической ответ на применение вальпроата.

Противопоказания

Беременность, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщины репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Повышенная чувствительность к вальпроата, вальпроата семинатрию, дивальпроату, вальпромиду или к любому из компонентов лекарственного средства в анамнезе.

Острый гепатит.

Хронический гепатит.

Тяжелый гепатит в индивидуальном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванный лекарственными препаратами.

Печеночная порфирия.

Комбинация с мефлохином и экстрактом зверобоя (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вальпроат противопоказан пациентам с известными митохондриальными расстройствами, вызванными мутациями в гене, который кодирует

митохондриальный фермент полимеразу гамма, например с синдромом Альперса - Гуттенлохера; детям в возрасте до двух лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с полимеразой гамма; пациентам с нарушением орнитинового цикла в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).

Недостаточность ферментов цикла мочевины (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказаны комбинации.

Зверобой. Риск снижения плазменных концентраций и уменьшению эффективности противоэпилептического средства.

Нерекомендованные комбинации.

Ламотриджин. Повышенный риск серьезных кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз). Кроме того, возможно увеличение плазменных концентраций ламотриджина (снижение его печеночного метаболизма вальпроатом натрия).

Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, следует осуществлять тщательный клинический контроль за состоянием пациента.

Пенемы. Риск развития судорог из-за быстрого снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты, которые могут достичь уровней, ниже порога обнаружения.

Комбинации, которые требуют особых оговорок при применении.

Ацетазоламид. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Азтреонам. Риск возникновения судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение за состоянием больного, определение концентраций препаратов в плазме крови и, возможно, коррекция дозы противосудорожного препарата во время лечения антибактериальным препаратом и после его отмены.

Карбамазепин. Возможно увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты из-за усиления ее метаболизма

в печени карбамазепином. Показан клиническое наблюдение, определение концентраций препарата в плазме крови и корректировка дозы обоих антиконвульсантов.

Фелбамат. Возможно увеличение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови и риском передозировки. На фоне терапии фелбаматом и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, коррекция дозы вальпроата.

Эстрогенсодержащие препараты, в том числе гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены. Эстрогены являются индукторами изоформ УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ), которые принимают участие в глюкуронировании вальпроата и могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, в свою очередь приводит к снижению концентраций вальпроата в сыворотке крови и потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. раздел «Особенности применения»). Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней вальпроата в сыворотке крови. Наоборот, вальпроат не вызывает индукции ферментов; как следствие, вальпроат не снижает эффективности эстроген-прогестагеновых гормональных контрацептивов у женщин.

Нимодипин (перорально и, как экстраполяция, парентерально). Риск увеличения концентрации нимодипина в плазме крови на 50%. Учитывая это, необходимо снизить дозу нимодипина пациентам с артериальной гипертензией.

Фенобарбитал и, как экстраполяция, примидон. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Фенитоин и, как экстраполяция, фосфенитоин. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Пропофол. Возможно увеличение уровня пропофола в крови. При одновременном применении с вальпроатом следует рассмотреть целесообразность снижения дозы пропофола.

Рифампицин. Риск развития судорог из-за усиления печеночного метаболизма вальпроата. На фоне терапии рифампицином и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировка дозы антиконвульсанту.

Руфинамид. Возможно увеличение концентраций руфинамида, особенно у детей с массой тела менее 30 кг. Для детей, масса тела которых меньше 30 кг, после

титрования общая доза не должна превышать 600 мг/сутки.

Топирамат. Возможно увеличение гипераммониемии и увеличение риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Зидовудин. Риск увеличения побочных реакций зидовудина, особенно гематологических, ввиду снижения его метаболизма вальпроевой кислотой. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей. В течение первых двух месяцев комбинированного лечения необходимо выполнять общий анализ крови на предмет наличия анемии.

Зонисамид. Усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Другие виды взаимодействия

Пероральные контрацептивы. Поскольку вальпроат не вызывает индукции ферментов, он не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенной гормональной контрацепции у женщин.

Литий. Депакин Хроно 500 мг не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

Особенности применения

Программа предотвращения беременности.

Через высокий тератогенный потенциал и высокий риск врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы у младенцев, которые подвергались внутриутробному воздействию вальпроата, препарат Депакин Хроно 500 мг не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или непереносимыми. Если лечение другими препаратами невозможно, вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предупреждения беременности (см. раздел «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Препарат Депакин Хроно 500 мг противопоказан в таких ситуациях:

Во время беременности, за исключением когда другие методы лечения являются неэффективными (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщинам 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 случае оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению, гарантировать ее привлечение, обсуждать варианты лечения и обеспечить понимание рисков и мероприятий, необходимых для минимизации рисков;
- оценивать возможность наступления беременности у всех пациенток;
- удостовериться, что пациентка поняла и знает о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в частности значимость этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения анализа на беременность перед началом лечения и в течение лечения в случае необходимости;
- посоветовать пациентке применять методы контрацепции и проверить способность пациентки соблюдать непрерывного применения эффективных методов 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 врачу в случае наступления беременности;
- издать Информационный буклет для пациента;
- удостовериться, что пациентка поняла опасности и необходимые меры предосторожности, связанные с использованием вальпроата (Форму ежегодного информирования о рисках).

Эти условия также касаются женщин, которые не являются сексуально активными, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, существуют убедительные основания утверждать об отсутствии риска во время

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, которая принимает вальпроат, появятся менструации.

Врач, который назначает препарат, должен 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 воздействию вальпроата во время внутриутробного развития.

У пациенток, у которых уже начались менструации, врач, назначающий препарат, должен ежегодно выполнять 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 остальные условия Программы предотвращения беременности. Специалист должен принять все возможные меры, чтобы перевести детей женского пола на альтернативные средства лечения до достижения ими периода полового созревания или зрелого возраста.

Анализ на беременность. Перед началом терапии вальпроатом необходимо исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не был получен отрицательный результат анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью как минимум 25 мМЕ/мл, одобрен медицинским работником, чтобы исключить непредвиденное применения препарата во время беременности. Этот анализ на беременность необходимо повторять через регулярные промежутки времени в течение лечения.

Контрацепция. Женщины репродуктивного возраста, которым назначается вальпроат, должны использовать эффективные методы контрацепции непрерывно в течение 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 как минимум один эффективный метод контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплантат) или две взаимодополняющие методы контрацепции,

один из которых должен быть барьерным методом. При выборе метода контрацепции в каждом случае необходимо оценить индивидуальные обстоятельства с привлечением пациентки к обсуждению, чтобы обеспечить ее активное участие и соблюдение выбранных мер пресечения. Даже если у пациентки отмечается аменорея, она должна выполнять все рекомендации по эффективной контрацепции.

Эстрогенсодержащие препараты. Одновременное применение лекарственного средства Депакин Хроно 500 мг с препаратами, содержащими 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 Депакин Хроно 500 мг, должны осуществлять контроль клинического ответа (контроль судом) в начале применения эстрогенсодержимых средств и при их отмене. Однако вальпроат не снижает эффективности гормональных контрацептивов.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом. Специалист должен по крайней мере ежегодно переоценивать, является вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для данной пациентки. Специалист должен обсуждать Форму ежегодного информирования о рисках в начале лечения и во время каждого ежегодного пересмотра лечения и впевнюватися в том, что пациентка понимает приведенную в ней информацию. Форма ежегодного информирования о рисках должна быть надлежащим образом заполнена и подписана врачом, который назначает препарат, и пациенткой (или его законным представителем).

Планирование беременности. Если женщина планирует забеременеть, специалист, опытный в ведении 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, женщина должна получить дополнительные консультации относительно рисков, связанных с вальпроатом для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения в отношении планирования семьи.

Беременность. Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, ее 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 оценки и консультации по поводу лечения препаратом во время беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен удостовериться, что:

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

Учебные материалы. Для помощи медицинским работникам и пациентам по вопросам избежания применения вальпроата во время беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на предостережения в отношении тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) вальпроата и предоставление инструкций относительно применения вальпроата женщинам репродуктивного возраста и детальной информации о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карточка пациента должны быть выданы всем женщинам репродуктивного возраста, которые применяют вальпроат.

Необходимо использовать и надлежащим образом заполнять и подписывать Форму ежегодного информирования о рисках на момент начала лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения вальпроатом специалистом и пациенткой (или его законным представителем).

Усиление судом. Как и при применении каких-либо 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 необходимо рекомендовать немедленно обратиться к своему врачу в случае усиления судорог (см. раздел «Побочные реакции»).

Эти судороги необходимо дифференцировать с теми, которые могут наблюдаться через фармакокинетическом взаимодействии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), токсичность (поражение печени или энцефалопатия, см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции») или передозировки.

Поскольку это лекарственное средство метаболизируется до вальпроевой кислоты, его нельзя комбинировать с другими лекарственными средствами, которые подвергаются такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например с вальпроатом натрия, вальпромидом).

Поражения печени.

Условия возникновения. Отмечено исключительные случаи тяжелого поражения печени, которые иногда приводили к летальному клиническому исходу. Опыт показывает, что самый высокий риск, особенно в случае одновременного приема других противосудорожных препаратов, наблюдается у новорожденных и детей до 3 лет с тяжелой эпилепсией, в частности это касается детей с поражением головного мозга, умственной отсталостью и/или врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями.

У детей в возрасте от 3 лет риск значительно снижается и прогрессивно уменьшается с возрастом.

В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 месяцев лечения, обычно в течение 2-12 нед, и чаще всего - при комплексной противосудорожной терапии.

Признаки, на которые следует обратить внимание. Клинические симптомы имеют важное значение для ранней диагностики. В частности, следует учесть 2 условия, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска (см. выше «Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, обычно появляющиеся внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторными случаями рвоты и боли в животе;
- у пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических приступов, несмотря на должное соблюдение рекомендаций по терапии.

Пациента (или его родных, если пациент - ребенок) следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов. Необходимо немедленно обследовать пациента, включая клинические обследования и лабораторные исследования функции печени.

Обнаружения. Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем регулярно в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы повышенного риска. Необходимо подчеркнуть, что на фоне применения препарата, как и при применении большинства противосудорожных препаратов, может возникать изолированное и транзиторное повышение уровня трансаминаз без клинических признаков,

особенно в начале терапии. В таком случае рекомендуется выполнить более развернутое лабораторное исследование (в частности, с определением протромбинового времени), пересмотреть в случае необходимости дозировка препарата и повторять анализы, учитывая динамику показателей. Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, особенно протромбиновое время. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбинового времени, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровней фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов - см. раздел «Особенности применения»), необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Депакин Хроно 500 мг.

Как вынужденная мера и при одновременной терапии салицилатами следует прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь.

Панкреатит. Очень редко наблюдались случаи тяжелого панкреатита, которые могли привести к летальному исходу. Особенно высокий риск наблюдается у детей раннего возраста, но панкреатит может возникать независимо от возраста пациента или продолжительности лечения.

Панкреатит с неблагоприятным клиническим исходом, как правило, наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелыми приступами судорог, неврологическими нарушениями или у тех, кто получает политерапию противосудорожными препаратами.

В случае развития печеночной недостаточности с панкреатитом значительно повышается риск летального исхода.

В случае возникновения острой боли в животе или таких желудочно-кишечных симптомов, как тошнота, рвота и/или отсутствие аппетита, следует взвесить диагноз панкреатита и для пациентов с повышенными уровнями ферментов поджелудочной железы необходимо отменить препарат и принять необходимые меры альтернативной терапии.

Детям в возрасте до 3 лет препарат Депакин Хроно 500 мг следует применять только в качестве монотерапии. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита.

Рекомендуется выполнять анализы крови (общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценка времени кровотечения и показателей свертываемости крови) до назначения препарата, затем через 15 дней и при

завершении лечения, а также перед проведением любых хирургических вмешательств и при возникновении спонтанных гематом или кровотечений (см. раздел «Побочные реакции»).

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и риском кровотечений.

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышенные концентрации вальпроевой кислоты в крови и соответствующим образом снижать дозу препарата.

Это лекарственное средство противопоказано к применению пациентам с недостаточностью ферментов цикла мочевины. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой (см. раздел «Противопоказания»).

У детей, в анамнезе которых имеются печеночные и желудочно-кишечные расстройства непонятного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизодов летаргии или комы, задержки умственного развития или в семейном анамнезе которых отмечаются случаи смерти новорожденного или младенца, перед началом любой терапии вальпроатом необходимо выполнить анализы с оценкой метаболических показателей и особенно тесты для оценки содержания аммиака в крови натощак и после приема пищи.

Хотя иммунологические расстройства отмечались в исключительных случаях во время использования этого лекарственного средства для пациентов с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение польза/риск применения этого лекарственного средства

В начале лечения следует проинформировать пациента о риске увеличения массы тела, и для сведения этого эффекта к минимуму необходимо принять соответствующие меры, которые должны касаться преимущественно рациона питания.

Суицидальные мысли и поведение. Поступали сообщения о возникновении суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств, также показал незначительное повышение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого эффекта неизвестен, и доступные на сегодня данные не позволяют исключить повышение этого риска на фоне применения вальпроата.

В связи с этим следует наблюдать за состоянием пациентов для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать надлежащую терапию. Пациентов (и лиц, которые за ними ухаживают) следует предупреждать, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

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, у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например с синдромом Альперса - Гуттенлохера), сообщалось о случаях вызванной вальпроатом острой печеночной недостаточности и случаи смерти из-за нарушения функции печени. Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов, которые имеют случаи связанные с POLG нарушения в семейном анамнезе или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь нижеследующим) энцефалопатию неясного происхождения, рефрактерную эпилепсией (очаговая, миоклонична), эпилептический статус на момент обследования, отставание в развитии, регрессия психомоторных функций, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень с затылочной аурой. Исследование на наличие мутации POLG следует выполнять в соответствии с текущей клинической практики диагностической оценки таких нарушений (см. раздел «Противопоказания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Этот лекарственный препарат не рекомендуется назначать одновременно с ламотриджином и пенами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Это лекарственное средство содержит 47 мг натрия в каждой таблетке. Это необходимо учитывать пациентам, которые придерживаются строгой диеты с низким содержанием натрия.

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства. Когнитивные или экстрапирамидные расстройства могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализирующих обследований. За это этот тип клинической картины может ошибочно интерпретироваться как деменция или болезнь Паркинсона. Эти расстройства являются обратимыми после отмены препарата (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациентов с сопутствующим дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II следует предупредить о повышенном риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

Алкоголь. Во время лечения вальпроатом не следует употреблять алкогольные напитки.

Влияние на лабораторные и диагностические тесты. 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Из-за возможные нежелательные эффекты препарат Депакин Хроно 500 мг может негативно влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Пациентов, особенно тех, кто управляет автомобилем или работает с другими механизмами, следует предупреждать о риске возникновения сонливости, особенно если они получают комплексную противосудорожную терапию или одновременную терапию другими лекарственными средствами, которые могут усиливать сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Вальпроат противопоказан (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»):

- во время беременности, за исключением случаев, когда альтернативное лечение эпилепсии отсутствует;
- женщинам репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности.

Беременность.

Тератогенность и влияние на развитие нервной системы. Применение вальпроата в качестве монотерапии или в составе политерапии, в том числе с другими противоэпилептическими средствами, часто ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами беременности. Доступные данные свидетельствуют о том, что политерапия противоэпилептическими лекарственными средствами, в которые входит вальпроат, ассоциируется с

повышенным риском врожденных пороков развития по сравнению с монотерапией вальпроатом. Показано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

Врожденные пороки развития. Данные, полученные при метаанализе, в который было включено исследования-реестры и когортные исследования, показали, что у 10,73 % детей, рожденных женщинами с эпилепсией, получавшими монотерапию вальпроатом во время беременности, были врожденные пороки развития (95 % ДИ: 8,16 - 13,29). Такой риск значительных наиболее частых пороков развития является выше, чем в общей популяции, где риск составляет примерно 2-3 %. Этот риск является дозозависимым, однако установить пороговое значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается.

Имеющиеся данные свидетельствуют о увеличенную частоту редких и частых пороков развития. Наиболее частые пороки развития включают дефекты развития нервной трубки (примерно 2-3 %), лицевой дизморфизм, незаращение верхней губы и неба, краниостеноз, дефекты развития сердца, почек и мочеполовой системы (особенно гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии разных систем организма.

Влияние вальпроата *in utero* также может привести к нарушениям или потере слуха вследствие пороков развития уха и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического влияния на слуховую функцию. Описываются случаи одно- и двусторонней глухоты или нарушений слуха. Не во всех случаях сообщалось о последствиях. В большинстве сообщений о последствиях нарушения слуха были необратимыми.

Нарушения развития нервной системы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция вальпроата увеличивает риск возникновения нарушений развития нервной системы у детей, которые подвергались его влиянию. Этот риск, вероятно, является дозозависимым, однако установить на основании имеющихся данных пороговое значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается. Точный период беременности, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, и возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключена.

Исследования с участием детей дошкольного возраста, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, показали, что примерно в 30-40 % случаев отмечались задержки их развития, такие как задержка развития речи и ходьбы, снижение интеллектуальных функций, недостаточные языковые навыки (разговорная речь и понимание речи) и нарушения памяти.

Коэффициент интеллекта (IQ), который определялся у детей школьного возраста (старше 6 лет), которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, которые подвергались воздействию других противоэпилептических средств. Хотя роль других факторов не может быть исключена, есть доказательные данные о том, что риск снижения интеллектуальных функций у детей, которые подвергались влиянию вальпроата, может не зависеть от материнского уровня IQ.

Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными.

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

Ограниченные данные свидетельствуют, что у детей, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, с большей вероятностью могут развиться симптомы синдрома нарушения внимания с гиперактивностью.

Женщины репродуктивного возраста. Препарат Депакин Хроно 500 мг не следует применять женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или плохо переносятся пациенткой. В случае невозможности применения других средств лечения препарат Депакин Хроно 500 мг можно назначить только при условии соблюдения требований Программы предупреждения беременности (см. раздел «Особенности применения»), в частности:

- пациентка не является беременной (отрицательные результаты анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью как минимум 25 мМЕ/мл в начале лечения и периодически во время лечения);
- пациентка использует как минимум один эффективный метод контрацепции;
- пациентка информирована о рисках применения вальпроата во время беременности.

Женщинам репродуктивного возраста необходимо выполнять повторную оценку соотношения польза/риск через регулярные интервалы времени на фоне лечения (по крайней мере ежегодно).

Эстрогенсодержащие препараты. Препараты, содержащие эстрогены, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что, как считается, в свою очередь приводит к снижению

концентраций вальпроата в сыворотке крови и потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если женщина планирует беременность. Лечение вальпроатом женщин, планирующих беременность или являющимися беременными, необходимо переоценить специалисту, опытному в лечении эпилепсии. По возможности нужно принять все меры по замене препарата женщинам, которые планируют забеременеть, соответствующим альтернативным методом лечения перед оплодотворением и к прекращению применения методов контрацепции (см. раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможен, женщина должна получить дополнительные консультации относительно риска применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения в отношении планирования семьи.

Прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, которые являются частыми при всех беременностях. Однако имеющиеся данные не подтверждают, что это предотвращает родильным дефектам или порокам развития через экспозицию вальпроата.

Беременные женщины. Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано во время беременности, за исключением случаев, когда отсутствует соответствующее альтернативное лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения.

Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус с гипоксией у женщины могут сопровождаться особым риском смерти беременной и нерожденного ребенка.

Если на основании тщательной оценки рисков и пользы решено продолжать лечение вальпроатом во время беременности, рекомендуется нижеозначенном.

Следует применять самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу вальпроата на несколько доз для приема в течение дня. Применение лекарственной формы с пролонгированным действием более приемлемо по сравнению с другими лекарственными формами для избежания высоких пиковых

концентраций в плазме крови (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Всех беременных пациенток, которые получали вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для оценки и консультирования по случаю лечения препаратом во время беременности.

Необходимо проводить специализированный пренатальный мониторинг с целью выявления возможных дефектов развития нервной трубки плода или других пороков развития.

Перед родами. Перед родами у женщины следует выполнить анализы с оценкой показателей свертываемости крови, включая, в частности, определение содержания тромбоцитов, уровней фибриногена и времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, аЧТВ).

Риск в неонатальном периоде. Очень редко сообщалось о случаях геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности. Данный геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногемией и/или снижением уровня других факторов свертывания крови. Также сообщалось о афибриногемии, что может привести к летальному исходу. Однако нужно отличать этот синдром от снижения уровня витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. Нормальные результаты оценки показателей гемостаза у матери не дают возможности исключить нарушения гемостаза у ее новорожденного ребенка. В связи с этим у новорожденных необходимо определить количество тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме крови, провести коагуляционные пробы и определить факторы свертывания крови сразу после рождения.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время третьего триместра беременности.

Сообщалось о случаях гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности.

У новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время последнего триместра беременности, может развиваться синдром отмены (в частности, в виде нервного возбуждения, раздражительности, повышенной возбудимости, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезии, тонических расстройств, тремора, судорог и расстройств сосания).

Контроль состояния новорожденных/детей старшего возраста. У детей, подвергшихся воздействию вальпроата во время внутриутробного развития, следует осуществлять тщательный контроль показателей нервно-психического

развития и при необходимости как можно раньше назначить соответствующее лечение.

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

Решение относительно того, прекратить кормление грудью или прекратить/воздержаться от приема препарата Депакин Хроно 500 мг, следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

Фертильность. Были сообщения о случаях аменореи, поликистоза яичников и повышения уровня тестостерона у женщин, принимавших вальпроат (см. раздел «Побочные реакции»). Применение вальпроата может также привести к нарушению фертильности у мужчин (в частности к снижению подвижности сперматозоидов) (см. раздел «Побочные реакции»). В случаях, о которых было сообщено, отмечается, что фертильная дисфункция является обратимой и исчезает после прекращения лечения препаратом.

Способ применения и дозы

Дети женского пола, женщины репродуктивного возраста.

Лечение вальпроатом должно быть инициировано и контролироваться специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии.

Вальпроат не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или непереносимыми. В этом случае вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предупреждения беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Препарат Депакин Хроно 500 мг является лекарственной формой препарата Депакин пролонгированного действия, которая создает более низкие максимальные концентрации в плазме крови и обеспечивает более стабильные концентрации в плазме крови в течение суток.

Учитывая содержание действующего вещества это лекарственное средство предназначено для применения только взрослым и детям с массой тела более 17 кг.

Эта лекарственная форма не приемлема к применению детям в возрасте до 6 лет (риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Из лекарственных форм для перорального применения для назначения детям в возрасте до 11 лет лучше всего подходят сироп, раствор для перорального применения и гранулы пролонгированного действия.

Дозировка

Начальная суточная доза составляет 10-15 мг/кг, затем ее следует повысить до достижения оптимальной дозы (см. «Начало лечения»).

Средняя доза препарата составляет 20-30 мг/кг массы тела в сутки. Однако если на фоне применения этой дозы судороги не удается контролировать, дозу можно увеличить, осуществляя тщательный надзор за пациентами.

Чаще всего следует применять следующие суточные дозы:

- 25 мг/кг для детей;
- 20-25 мг/кг для подростков;
- 20 мг/кг для взрослых;
- 15-20 мг/кг для лиц пожилого возраста

Суточную дозу определяют согласно возраста и массы тела пациента; однако следует учитывать, что диапазон индивидуальной чувствительности к вальпроата достаточно широкий.

Не было установлено четкой корреляции между суточной дозой препарата, его уровням в сыворотке крови и терапевтическим эффектом: дозу следует определять главным образом на основе клинического ответа.

Если не удастся достичь контроля судом или при наличии подозрения на развитие нежелательных эффектов, кроме клинического наблюдения за пациентом, рекомендуется определить концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Эффективный терапевтический диапазон, как правило, находится в пределах от 40 до 100 мг/л (от 300 до 700 мкмоль/л).

Способ применения.

Пероральное применение.

Это лекарственное средство принимается ежедневно за один или два приема, предпочтительно во время еды. Прием препарата один раз в сутки возможен при хорошо контролируемом течении эпилепсии.

Таблетку необходимо глотать целиком, не измельчая и не разжевывая ее.

Начало лечения

У пациентов, у которых было достигнуто должного контроля над заболеванием с помощью лекарственных форм препарата Депакин немедленного высвобождения, рекомендуется поддерживать соответствующую суточную дозу при замене этих лекарственных форм на препарат Депакин Хроно 500 мг.

Если пациент уже получает лечение и принимает другие противосудорожные препараты, лечение препаратом Депакин Хроно 500 мг следует начинать постепенно, с достижением оптимальной дозы примерно в течение 2 недель, после чего при необходимости снижают дозы сопутствующих препаратов, учитывая эффективность лечения.

Если пациент не принимает никаких других противосудорожных препаратов, дозу желательно пошагово повышать каждые 2 или 3 дня, чтобы достичь оптимальной дозы примерно в течение 1 недели.

Если необходима комбинированная терапия с применением других противосудорожных препаратов, их следует назначать постепенно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).

Дети

Препарат назначают детям с массой тела более 17 кг. Эту лекарственную форму не рекомендуется применять детям до 6 лет (существует риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Из лекарственных форм для перорального применения для назначения детям в возрасте до 11 лет лучше всего подходят сироп, раствор для перорального применения и гранулы пролонгированного действия.

Передозировка

При плазменных концентрациях выше в 5-6 раз от терапевтического максимума, возможно возникновение тошноты, рвоты и головокружения.

Признаки острой массивной передозировки обычно включают такие: поверхностная или глубокая кома без возбуждения, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, нарушение функции дыхания, метаболический ацидоз, артериальная гипотензия, циркуляторный коллапс/шок. Описано несколько случаев развития внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга.

Бывали случаи, когда массивное передозировки заканчивалось летальным исходом. Однако прогноз при передозировке обычно благоприятный.

Неотложная помощь в стационаре должна включать в случае необходимости промывание желудка, обеспечение эффективного диуреза, постоянный контроль сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжелых случаях при необходимости следует проводить экстраренальные очистки крови.

Прогноз при таком отравлении обычно благоприятный. Однако было зарегистрировано несколько летальных случаев.

Симптомы передозировки могут варьироваться, и при наличии очень высоких уровней действующего вещества в плазме крови возможно возникновение судорог.

Сообщалось о случаях внутричерепной артериальной гипертензии, вызванной отеком головного мозга.

Наличие содержания натрия в составе вальпроата может привести к гипернатриемии при передозировке.

Побочные реакции

Побочные реакции распределены по системе органов, частота их возникновения определена следующим образом: очень часто $\geq 10\%$; часто ≥ 1 и $< 10\%$, нечасто $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$; редко $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$; очень редко $< 0,01\%$, неизвестно (нельзя определить на основании имеющихся данных).

Врожденные, семейные и генетические расстройства. Врожденные пороки развития и нарушения развития нервной системы (см. раздел «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Расстройства со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: анемия, тромбоцитопении.

Сообщалось о случаях дозозависимой тромбоцитопении, которые, как правило, оказывались в систематическом порядке и не имели никаких клинических последствий.

У пациентов с асимптомной тромбоцитопенией простое снижение дозы лекарственного средства, если возможно, с учетом уровня тромбоцитов и контроля заболевания, обычно приводит к устранению тромбоцитопении.

Нечасто: панцитопения, лейкопения.

Редко: аплазия костного мозга, или эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз; макроцитарная анемия, макроцитозе.

Результаты обследований.

Часто: увеличение массы тела*.

Редко: снижение уровня факторов коагуляции (не менее одного), патологические результаты тестов на коагуляцию (например удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, повышение показателя международного нормализованного соотношения (МНС)) (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»), дефицит витамина В8 (биотина)/дефицит биотинидазы.

* Поскольку увеличение массы тела является фактором риска для синдрома поликистозных яичников, следует тщательно контролировать массу тела пациенток (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства**, ступор*, седация, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, тошнота или головокружение.

Нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм**, атаксия, парестезия.

Редко: диплопия, когнитивные нарушения с постепенным началом и прогрессирующим развитием (которые могут прогрессировать вплоть до полной деменции), которые были обратимыми в течение нескольких недель или нескольких месяцев после отмены препарата**.

* Сообщалось о случаях ступора и летаргии, иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии) во время применения вальпроата. После его отмены или снижения дозы их проявления уменьшались. Чаще всего такие эффекты возникают во время комбинированной терапии (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата.

** Эти симптомы могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализирующих обследований.

Расстройства со стороны органов слуха.

Часто: потеря слуха.

Расстройства со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.

Нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, заболевания десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастральной области, диарея, которые могут наблюдаться в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без необходимости отменять препарат. Нечасто -панкреатит, иногда с летальным исходом, который требует немедленной отмены препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства со стороны почек и мочевыводящего тракта.

Часто: недержание мочи.

Нечасто: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстиционный нефрит, обратимый синдром Фанкони.

Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: транзиторная и/или дозозависимая алопеция, поражение ногтей и ногтевого ложа.

Нечасто: ангионевротический отек, кожные реакции, нарушения роста волос (такие как необычная текстура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозное высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой) или синдром медикаментозной гиперчувствительности к препарату.

Эндокринные нарушения.

Нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, и/или увеличения уровня андрогенных гормонов).

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

Метаболические и алиментарные расстройства.

Часто: увеличение массы тела. Поскольку увеличение массы тела может привести к ухудшению клинических симптомов синдрома поликистозных яичников, массу тела необходимо тщательно контролировать.

Часто: гипонатриемия.

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

*Сообщалось о единичных случаях умеренной гипераммониемии без изменений в результатах стандартных тестов по оценке функции печени, особенно на фоне политерапии, которые не требуют прекращения лечения. При отсутствии клинических симптомов прекращения лечения не является необходимым. Однако сообщалось о случаях гипераммониемии, сопровождавшейся неврологическими симптомами (которые могут прогрессировать до комы), следует провести дополнительные обследования (см. также раздел «Особенности применения»).

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

Редко: миелодиспластичные синдромы.

Расстройства со стороны сосудов.

Часто: геморрагии (см. раздел «Особенности применения»).

Нечасто: кожный васкулит, преимущественно лейкоцитокластичный васкулит.

Общие расстройства.

Нечасто: нетяжелые периферические отеки, гипотермия.

Гепатобилиарные расстройства:

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

Расстройства со стороны репродуктивной системы.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: влияние на сперматогенез (в частности, снижения подвижности сперматозоидов) (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), поликистозные яичники.

Расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей.

Нечасто: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз, переломы у пациентов, получавших длительное лечение вальпроатом. Механизм, с помощью которого вальпроат влияет на метаболизм костной ткани, не определен.

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

Расстройства со стороны психики

Часто: психоз, галлюцинации, агрессия*, возбуждение*, нарушение внимания*.

Редко: анормальная поведение*, психомоторная гиперактивность*, трудности с обучением*.

* Эти побочные реакции главным образом наблюдаются у детей.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это дает возможность осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск " применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Упаковка

По 30 таблеток в контейнере, закрытом крышкой с влагопоглотителем, в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

САНОФИ ВИНТРОП ИНДАСТРИА.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1, ру де ля Вирж АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 - КАРБОН БЛАН Седекс, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).