

## **Состав**

*действующие вещества:* вальпроат натрия и вальпроевая кислота;

1 таблетка содержит вальпроата натрия 199,8 мг, вальпроевой кислоты 87,0 мг (что эквивалентно вальпроата натрия 300 мг);

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза 4000 (3000 мПа.с), этилцеллюлоза 20 мПа.с, кремния диоксид коллоидный водный, сахарин натрия;

*оболочка:* гипромеллоза (6 мПа.с), полиэтиленгликоль 6000, тальк, титана диоксид (Е 171), полиакрилатная дисперсия или сухой экстракт.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* продолговатые, почти белые таблетки, делятся, покрытые оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Код АТС N03A G01.

## **Фармакодинамика**

В фармакологических исследованиях на животных вальпроат ингибировал различные экспериментально индуцированные судороги (генерализованные и фокальные). Аналогично и у людей противоэпилептический эффект вальпроата также может наблюдаться при различных типах эпилепсии. Вальпроат, вероятнее всего, действует путем усиления ГАМК-эргичной активности, ингибируя или сдерживая распространение электрического разряда.

В некоторых исследованиях *in vitro* наблюдалась стимулирующее воздействие вальпроата на репликацию ВИЧ-1. Однако этот эффект не очень выражен и не является воспроизводимым во всех экспериментах. Клинические последствия этого наблюдения у ВИЧ-1-инфицированных пациентов неизвестны. Эти данные нужно учитывать при оценке измерений вирусной нагрузки при применении вальпроата натрия ВИЧ-1-инфицированным пациентам.

## **Фармакокинетика**

Всасывание. Биодоступность вальпроата в плазме крови после перорального приема составляет около 100 %.

Препарат Депакин Хроно 300 мг имеющийся в плазме крови в виде вальпроевой кислоты. Препарат Депакин Хроно 300 мг немедленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его абсорбция является постоянной и продолжительной. Поэтому нет пиков концентраций препарата в плазме крови, а терапевтические концентрации вальпроевой кислоты лучше поддерживаются со временем.

Распределение. Объем распределения вальпроевой кислоты преимущественно ограничен кровью и внеклеточной жидкостью, подвергается быстрого обмена. Вальпроевая кислота преимущественно связывается с альбумином плазмы крови. Связывание с белками является дозозависимым и насыщенной. При общих уровнях препарата в плазме крови 40-100 мг/л, как правило, 6-15 % вальпроевой кислоты являются несвязанными.

Уровень вальпроевой кислоты в спинномозговой жидкости является приближенным к концентрации несвязанного вещества в плазме крови (около 10 %).

Вальпроевая кислота подвергается диализу, однако гемодиализированная фракция является очень ограниченным (что составляет приблизительно 10 %) в результате связывания действующего вещества с альбумином.

Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. При применении препарата Депакин Хроно 300 мг женщинами, которые кормят грудью, вальпроевая кислота проникает в грудное молоко (1-10 % от общей концентрации в сыворотке крови).

Необходимо примерно 3-4 дня, а в некоторых случаях больше, чтобы достичь равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови при иницировании длительного лечения препаратом Депакин Хроно 300 мг.

Эффективным терапевтическим диапазоном уровня вальпроевой кислоты в плазме крови, как правило, считается уровень в 40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л). В случае содержания общего уровня вальпроевой кислоты в плазме крови более 150 мг/л (1040 мкмоль/л) необходимо снижение суточной дозы.

Метаболизм. Метаболизм препарата Депакин Хроно 300 мг преимущественно происходит в печени. Основными метаболическими путями являются конъюгация с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. В отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроат натрия не ускоряет свою собственную деградацию или деградации других веществ, таких как эстрогены-прогестагены. Это свойство указывает на то, что он не индуцирует

ферменты, входящие в метаболической системы цитохрома Р 450.

Выведение. В течение длительного лечения средний период полувыведения вальпроевой кислоты из плазмы крови у взрослых составляет 10,6 часа (но может колебаться от 5 до 20 часов), что является основой для схемы дозирования два раза в сутки. У доношенных новорожденных период полувыведения составляет 20-30 часов. Однако он быстро приближается к значениям, характерным для взрослых, по мере того, как младенец взрослеет. Вальпроевая кислота выводится преимущественно почками. Небольшая фракция остается неизменной, но большая часть обнаруживается в моче в виде метаболитов.

#### Фармакокинетика в отдельных группах пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью уровень связывания с альбумином снижен. Таким образом, следует учитывать увеличение свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме крови, что является следствием этого, и соответствующим образом уменьшать дозу. У пациентов пожилого возраста были обнаружены изменения фармакокинетических параметров, но они были незначительными. Таким образом, для подбора дозы решающим является клинический ответ пациента (контроль приступов).

*Данные доклинических исследований.* В исследованиях на животных отмечалась тератогенное действие препарата у мышей, крыс и кроликов.

Мутагенность. Результаты генотоксичных исследований индукции генных мутаций и хромосомных aberrаций не указывали на наличие генотоксичных эффектов вальпроата ни *in vitro* (в тесте Эймса и в тесте репарации ДНК), ни *in vivo*.

Канцерогенность. Введение вальпроата крысам и мышам приводило к незначительному статистически значимого увеличения опухолей. В зависимости от биологического вида, пола и используемой соли вальпроевой кислоты отмечались разные типы опухолей и пораженных органов и тканей. Поскольку результаты не являются воспроизводимыми и в связи с химической структуре лекарственного препарата и отсутствием генотоксичности, вальпроат натрия не считается канцерогенным.

Фертильность. В ходе исследований хронической токсичности при применении препарата в высоких дозах у крыс и собак было обнаружено атрофию яичек и снижение сперматогенеза. Однако при этом исследования фертильности не обнаружили неблагоприятных эффектов препарата у крыс. Эмбриотоксические и тератогенные эффекты отмечались у всех исследуемых биологических видов

(крыс, мышей, кроликов и обезьян).

## **Показания**

Основным показанием к применению препарата Депакин Хроно 300 мг, желателно 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 300 мг как монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами является эффективным при следующих 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);
- эпилепсия с вторичной генерализацией;
- смешанные формы эпилепсии (генерализованные и парциальные).

Лечения эпизодов мании, ассоциированных с биполярными аффективными расстройствами, при наличии противопоказаний к применению или непереносимости лития. Профилактика рецидивов дистимического эпизодов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами, у которых при лечении эпизодов мании является терапевтической ответ на терапию вальпроатом.

## **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, дивальпроату, вальпромида или к любому из компонентов лекарственного средства в анамнезе.

Острый гепатит.

Хронический гепатит.

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

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 ядерном 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, а также 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 антиконвульсанта.

### 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.

*Пены.* 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.* 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.* Увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты из-за усиления ее метаболизма в печени карбамазепином. Показано клиническое наблюдение, определение концентраций препарата в плазме крови и корректировка дозы обоих антиконвульсантов.

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

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

*Фенитоин и, как экстраполяция, фосфенитоин.* 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.* Увеличение энцефалопатии и увеличение риска развития гипераммониемии. 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.

*Зонизамид.* 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 300 мг не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

### **Особенности применения**

#### Программа предотвращения беременности.

Через высокий тератогенный потенциал и риск нарушений развития младенцев, которые подвергались внутриутробному воздействию вальпроата, препарат Депакин Хроно 300 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»).

#### 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 случае необходимости - в течение лечения;
- 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.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом. Специалист должен по крайней мере ежегодно переоценивать, является ли 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 убедиться 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 консультирование 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 калия, вальпроатом натрия, вальпроатом аммония).

Тяжелое поражение печени.

*Условия возникновения.* Отмечены случаи тяжелого поражения печени, которое иногда может приводить к летальному исходу. Опыт показывает, что самый высокий риск, особенно в случае одновременного приема других противоэпилептических 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 генетически обусловленными метаболическими или дегенеративными заболеваниями.

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

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

*Признаки, на которые следует обратить внимание.* Ранний диагноз базируется на клинической картине. В частности, следует учитывать такие симптомы, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска (см. выше «Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, которые появляются внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда связаны с повторными случаями рвота и боли в животе.
- у пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических припадков, 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. Необходимо подчеркнуть, что часто наблюдается изолированное и транзиторное повышение уровня трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии. Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, в частности уровне протромбина. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбина, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровней фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов), необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Депакин Хроно® 300 мг. Как вынужденная мера и при одновременной терапии салицилатами следует прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь. Следует повторно выполнить лабораторные анализы в зависимости от выявленных изменений показателей.

Панкреатит. Очень редко наблюдались случаи тяжелого панкреатита, иногда с летальным исходом. Он может возникать независимо от возраста пациента и продолжительности лечения, особенно высок этот риск у детей раннего возраста.

Панкреатит с неблагоприятным клиническим исходом, как правило, наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелой эпилепсией, повреждением головного мозга или у тех, кто получает политерапию противосудорожными препаратами.

Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск возникновения летальных случаев значительно возрастает.

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 300 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 (развернутый 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 в случае возникновения гематом или спонтанных кровотечений (см. раздел «Побочные реакции»).

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость уменьшить дозу. Поскольку иногда очень сложно интерпретировать данные относительно концентрации препарата в плазме крови, дозу необходимо корректировать в зависимости от полученного клинического эффекта.

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

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 известно, что это лекарственное средство обуславливает иммунологические расстройства лишь в исключительных случаях, для пациентов с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение польза/риск.

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.

Влияние долгосрочного лечения на метаболизм костной ткани. Сообщалось о случаях снижения минеральной плотности костной ткани, которые могут свидетельствовать о наличии остеопении или остеопороза и даже приводить к возникновению атипичных переломов у пациентов, которые проходили длительное лечение вальпроевой кислотой. Механизм действия вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани еще не выяснен (см. раздел «Побочные реакции»).

Карбапенемов. Сопутствующее применение препарата Депакин Хроно 300 мг и карбапенемам не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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, 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. Это лекарственное средство не рекомендуется назначать одновременно с ламотриджином и пенемами (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 300 мг может негативно влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Также пациентов следует предупреждать о риске возникновения сонливости, особенно если они получают комплексную противосудорожную терапию или одновременную терапию бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

- во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными;
- женщинам репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности.

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 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 удастся.

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.

Нарушения развития. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция вальпроата может вызвать нежелательные эффекты относительно умственного и физического развития детей, которые поддавались 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 расстройств 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 300 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® 300 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).

Если женщина планирует беременность. Лечение вальпроатом женщин, планирующих беременность или являющимися беременными, необходимо переоценить. 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 могут возникнуть при любой беременности. 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 другие методы лечения являются неэффективными (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, гипофибриногемиею 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.

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 300 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 фертильной функции у мужчин (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**

### Подростки 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»).

### Эпилепсия.

*Обычная доза.* Суточную дозу определяют согласно возрасту и массы тела пациента. Однако следует иметь в виду, что диапазон индивидуальной чувствительности к вальпроата достаточно широкий. Оптимальную дозу определяют в соответствии с полученной клинической ответа. При неудовлетворительном контроле судом или при подозрении на возможность развития побочных реакций может быть нужно, кроме клинического наблюдения, определение концентрации лекарственного средства в плазме

крови.

### В качестве монотерапии первой линии.

Благодаря лекарственной форме Хроно (пролонгированное действие) суточную дозу можно применять за один прием. В идеале препарат следует принимать в начале приема пищи. 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.

Если возможно, терапию препаратом Депакин Хроно 300 мг следует начинать постепенно. Начальная суточная доза составляет 10-15 мг/кг, затем ее следует повышать с интервалом 2-3 дня, достигая рекомендуемой суточной дозы примерно через неделю. После достижения необходимой дозы лекарственного средства, применяемого в качестве монотерапии, например, 15мг/кг/сут, для лиц пожилого возраста; 20 мг/кг/сутки для взрослых или подростков; 25 мг/кг/сут для детей, может быть необходимо наблюдение в течение определенного периода времени. Если клиническая эффективность на этом этапе является удовлетворительной, следует и в дальнейшем придерживаться этой дозы.

В редких случаях, особенно при монотерапии, бывает необходимым применение суточных доз, превышающих 25 мг/кг, для лиц пожилого возраста, 30 мг/кг для взрослых или подростков или 25 мг/кг для детей.

Если эти дозы все еще не позволяют достичь контроля судорог, можно продолжать повышать дозы. Если суточная доза превышает 50 мг/кг, рекомендуется разделять ее на 3 приема, при этом необходимы дополнительные клиническое наблюдение и контроль показателей биохимического анализа крови (см. раздел «Особенности применения»).

Применение препарата Депакин Хроно 300 мг в комбинации с другими противосудорожными средствами. Начинать применение вальпроата натрия следует таким же образом, как и при монотерапии первой линии. Средняя суточная доза обычно идентична дозе, рекомендованной для монотерапии. Однако в некоторых случаях эта доза может быть увеличена на 5-10 мг/кг.

Также следует учитывать влияние препарата Депакин Хроно 300 мг на другие противосудорожные средства (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Замена другого противоэпилептического средства на препарат Депакин Хроно 300 мг. Если планируется постепенно и полностью заменить предыдущее лекарственное средство на препарат Депакин Хроно 300 мг, то его следует применять в соответствии с рекомендациями для монотерапии первой линии. Дозу определенных предыдущих лекарственных средств, особенно барбитуратов, сразу следует уменьшить, после чего постепенно снижать их дозу до полной отмены. Отмена должна длиться 2-8 недель.

Эпизоды мании у пациентов с биполярными расстройствами. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг/кг/сутки. Эту дозу необходимо как можно быстрее увеличивать, пока не будет достигнута минимальная терапевтическая доза, которая позволяет достичь желаемого клинического эффекта.

Как правило, желаемый клинический эффект достигается при концентрации вальпроата в плазме крови от 45 до 125 мкг/мл.

Рекомендуемая поддерживающая доза при лечении биполярного расстройства составляет 1000-2000 мг/сутки. Редко доза может быть увеличена до максимального уровня - 3000 мг/сутки. Следует корректировать дозу в соответствии с индивидуальной клинической реакцией.

Дети и подростки: эффективность и безопасность препарата Депакин Хроно 300 мг для лечения эпизодов мании, ассоциированных с биполярными расстройствами, не исследовались.

Профилактика рецидивов эпизодов мании, которыми сопровождаются биполярные расстройства. Доза для профилактики рецидивов соответствует наименьшей эффективной дозе, которая позволяет должным образом контролировать симптомы острой мании у данного пациента. Не следует превышать максимальную суточную дозу 3000 мг.

Специальные инструкции относительно дозировки. Таблетки Депакин Хроно 300 мг следует принимать, запивая половиной стакана воды, молока или другого безалкогольного напитка.

Дети женского пола, подростки женского пола, женщины репродуктивного возраста и беременные женщины. Лечение препаратом необходимо начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии. Лечение этим препаратом следует назначать только в том случае, когда другие виды терапии являются неэффективными или не переносятся пациентами (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»); пользу и риск применения этого препарата необходимо тщательно пересматривать при регулярной оценке лечения. Как правило,

препарат Депакин Хроно 300 мг назначают как монотерапию в самой низкой дозе, при которой наблюдается эффект лечения, и, если возможно, в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением для избежания высоких пиковых концентраций в плазме крови. Суточную дозу нужно разделять по крайней мере на два приема.

## **Дети**

У пациентов в возрасте до 18 лет оценка эффективности и безопасности препарата Депакин Хроно 300 мг для лечения маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярными расстройствами, не проводилась.

## **Передозировка**

Клиническим проявлением острой массивной передозировки-кома, более или менее глубока, что сопровождается гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания и явлениями метаболического ацидоза, миокардиальная депрессия, что приводит к гипотензии, циркуляторного коллапса/шока.

Прогноз при передозировке обычно благоприятный. Однако описано несколько случаев передозировки с летальным исходом.

Симптомы могут варьировать; сообщалось о начале эпилептических приступов при высоких уровнях препарата в плазме крови. Описано также несколько случаев повышения внутричерепного давления, связанные с отеком головного мозга.

В случае передозировки возможна гипонатриемия через наличие натрия в составе вальпроата.

Неотложная помощь в условиях стационара должна включать промывание желудка, которое показано к 10-12 часов после приема препарата, тщательное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

В отдельных случаях успешно применялся налоксон. При массивной передозировке оказывались эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

## **Побочные реакции**

Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $\geq 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

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

Расстройства со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: анемия, тромбоцитопения.

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, эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитозе.

Результаты исследований.

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 биотина/ дефицит биотинидазы.

Расстройства со стороны нервной системы.

Очень часто: тремор.

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

Нечасто: кома\*, энцефалопатия\*, летаргия\*, обратимый синдром паркинсонизма\*\*, атаксия, парестезия.

Редко: обратимая деменция с атрофией головного мозга, когнитивные расстройства.

\* Сообщалось о случаях ступора или летаргии, которые иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии) после отмены препарата или снижения его



дозы. Чаще всего такие эффекты возникают при комплексном лечении (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата натрия.

\*\* Эти симптомы могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализаций и исследований.

#### Расстройства со стороны органов слуха и ушного канала.

Часто: глухота.

#### 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 эпигастриальной 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.

Нечасто - почечная недостаточность.

Редко: энурез, недержание мочи, тубулоинтерстициальный нефрит.

#### Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки.

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

Нечасто: ангионевротический отек, сыпь, 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 расстройства

Нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение уровней 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 каких-либо существенных изменений в результатах стандартных тестов по оценке функции печени, особенно на фоне политерапии. При отсутствии клинических симптомов прекращения лечения не является необходимым. Однако если гипераммониемия сопровождается неврологическими симптомами, необходимы дополнительные обследования (см. также раздел «Особенности применения»).

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

Редко: миелодиспластический синдром.

#### Расстройства со стороны сосудов.

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

#### Общие расстройства.

Нечасто: нетяжелые периферические отеки, гипотермия.

#### Гепатобилиарные расстройства.

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

#### Расстройства со стороны репродуктивной системы молочных желез.

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

#### Расстройства со стороны психики.

Часто: спутанность сознания, галлюцинации, агрессия\*, возбуждение\*, нарушение внимания\*.

Редко: аномальное поведение\*, психомоторная гиперактивность\*, трудности с обучением\*.

\* Эти эффекты наблюдаются преимущественно у детей.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

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 в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

#### **Упаковка**

По 50 таблеток в контейнере, закрытом крышкой с влагопоглотителем, по 2 контейнера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Санofi Винтроп Индастриа.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

1, ру де ля Вирж, Амбаре ет Лаграв 33565 КАРБОН БЛАНК СЕДЕКС, Франция.

**Источник инструкции**

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