

## **Состав**

*действующие вещества:* вальпроат натрия и вальпроевая кислота;

1 таблетка содержит натрия вальпроата 200 мг и кислоты вальпроевой 87 мг, что соответствует 300 мг натрия вальпроата;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат, акрилатный сополимер, титана диоксид (E 171), желтый закат FCF (E 110), полиэтиленгликоль 6000.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:*

круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой оранжевого цвета, гладкие с обеих сторон (200 мг, 300 мг).

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Код АТХ N03A G01.

## **Фармакодинамика**

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

Аналогично в процессе исследований было показано, что вальпроат натрия оказывает противоэпилептическую действие при различных формах эпилепсии у человека. Вероятно, это действие базируется на ГАМК-эргическую (опосредованной гамма-аминомасляной кислотой) активности, которая предупреждает или ограничивает диффузию разрядов.

В процессе некоторых исследований *in vitro* было замечено, что вальпроат натрия может стимулировать репликацию ВИЧ-1, однако этот эффект слабый 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 во внимание эту информацию для правильной

интерпретации результатов анализа вирусной нагрузки.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* После приема препарата Энкорат Хроно его биодоступность в плазме крови приближается к 100%.

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

*Распределение.* Объем распределения вальпроевой кислоты ограничен в основном кровью и внеклеточной жидкости, быстро обновляются.

Связывание с белками крови происходит в основном с альбумином и дозозависим и насыщаемая. При общей концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40-100 мг / л доля ее свободной фракции обычно составляет 6-15%.

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

Вальпроевая кислота выводится при диализе, но объем выводимой фракции значительно уменьшается из-за ее 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, получавших препарат Энкорат Хроно в период лактации.

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

Терапевтическая плазменная концентрация вальпроевой кислоты обычно находится в диапазоне 40-100 мг / л (278-694 мкмоль / л). Если общая плазменная концентрация вальпроевой кислоты удерживается на уровне выше 150 мг / л (1040 мкмоль / л), то суточную дозу препарата следует уменьшить.

*Метаболизм.* Энкорат Хроно 500 мг метаболизируется в печени. Основными метаболическими путями является глюкуронидация и бета-окисления. В отличие от большинства других противоэпилептических средств, вальпроат натрия не ускоряет ни собственно расщепление, 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.

*Выведение.* При постоянном применении вальпроевой кислоты ее средний период полувыведения крови у взрослых составляет 10,6 часа (хотя он может находиться в диапазоне от 5 до 20 часов), из-за чего суточную дозу необходимо разделять на два приема. У доношенных новорожденных полувыведения начинается через 20-30 часов и постепенно, в зависимости от развития ребенка, приближается к значениям, характерным для взрослых.

Выводится вальпроевая кислота преимущественно почками. Малая доля выводится в неизмененном виде, а большая часть введенной дозы выводится в виде метаболитов.

#### Фармакокинетика у 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 особо значимыми. В связи с этим дозу необходимо определять на основании клинического ответа (то есть контроля судом).

#### **Показания**

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

Также препарат Энкорат Хроно в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами эффективен при следующих заболеваниях:

- вторичная генерализованная эпилепсия, особенно синдром Веста (судороги у детей раннего возраста) и синдром Леннокса-Гасто;
- парциальная эпилепсия с простой или комплексной симптоматикой (психосенсорные формы, психомоторные формы);
- эпилепсия с вторичной генерализацией;
- смешанные формы эпилепсии (генерализованные и парциальные).

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

### **Противопоказания**

- Беременность, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (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 препарату, дивальпроат, вальпромид 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, кодирующем митохондриальный фермент полимераза 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**

Влияние вальпроата на другие лекарственные средства

Нейролептики, ингибиторы МАО (ИМАО), антидепрессанты и бензодиазепины. Препарат может усиливать эффекты других нейрорепсихотропных средств, таких как нейролептики, ИМАО, антидепрессанты и бензодиазепины. В связи с этим необходимо клиническое наблюдение и, возможно, корректировки терапии. Данные клинического исследования показали, что добавление оланзапина к терапии вальпроатом или литием может значительно повысить риск возникновения побочных реакций, связанных с оланзапином, таких как нейтропения, тремор, сухость во рту, повышение аппетита, увеличение массы тела, расстройства речи и сонливость.

*Литий.* Вальпроат не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

*Оланзапин.* Вальпроат может уменьшать плазменные концентрации оланзапина.

*Фенобарбитал.* Вальпроат увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала через ингибирование печеночного метаболизма, в результате чего возникает сонливость, особенно у детей. Поэтому необходимо клиническое наблюдение за состоянием пациентов в течение первых 15 дней комбинированной терапии. При возникновении сонливости дозу фенобарбитала следует немедленно уменьшить и, если необходимо, определить его плазменную концентрацию.

*Примидон.* Вальпроат увеличивает плазменные концентрации примидона, при этом ассоциированные с ним побочные эффекты (такие как сонливость) усиливаются. Этот вид взаимодействия исчезает при длительной терапии. Рекомендуется клиническое наблюдение, особенно в начале применения комбинированной терапии, с корректировкой дозы примидона в случае необходимости.

*Фенитоин.* Вальпроат уменьшает общие плазменные концентрации фенитоина, в частности, он увеличивает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможным появлением признаков передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из его мест связывания с белками плазмы крови и уменьшает его печеночный катаболизм). В связи с этим рекомендуется клиническое наблюдение. При проведении анализа по определению плазменных концентраций фенитоина следует измерять именно уровень его свободной фракции.

*Карбамазепин.* Увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты усиления ее печеночного метаболизма карбамазепина. Показан клиническое наблюдение, определение концентраций в плазме крови и коррекция дозы обоих антиконвульсантов.

*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, нужно осуществлять тщательный клинический контроль за состоянием пациента.

*Фелбамат.* Вальпроат может снижать средний клиренс фелбамата на 16%.

*Руфинамид.* Возможно увеличение концентраций руфинамида, особенно у детей с массой тела менее 30 кг. Для детей с массой тела менее 30 кг, после титрования общая доза не должна превышать 600 мг / сут.

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

*Зидовудин.* Риск увеличения побочных реакций зидовудина, особенно гематологических, из-за 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 наличие анемии.

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

*Нимодипин (перорально и, как экстраполяция, парентерально).* У пациентов, которые одновременно получают вальпроат натрия и нимодипин, концентрация нимодипина в плазме крови может увеличиться на 50%, поэтому в случае артериальной гипотензии дозу нимодипина необходимо уменьшить.

*Темозоломид.* Одновременное применение темозоломида и вальпроата может привести к незначительному снижению клиренса темозоломида, которое с клинической точки зрения не является значимым.

#### Влияние других лекарственных средств на вальпроевой кислоты

*Зверобой.* Риск снижения плазменных концентраций и уменьшения эффективности антиконвульсанта.

*Азтреонам.* Риск возникновения судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение за состоянием больного, определение концентрации препаратов в плазме крови и,

возможно, коррекция дозы противосудорожного препарата при лечении антибактериальным препаратом и после его отмены.

*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.

*Мефлохин и хлорохин усиливают метаболизм вальпроевой кислоты.* Кроме того, он может вызвать судороги, приводит к риску возникновения эпилептического припадка, если эти два лекарственных средства применять одновременно. Поэтому может возникнуть необходимость коррекции дозы препарата Энкорат Хроно.

Применение препарата Энкорат Хроно одновременно с лекарственными средствами, которые имеют высокую степень связывания с белками плазмы крови (например, ацетилсалициловой кислотой), может приводить к повышению концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме крови.

Вальпроевая кислота может увеличивать концентрацию свободной фракции варфарина и других антикоагулянтов кумаринового через конкурирования за места связывания с альбумином. Поэтому у пациентов, получающих антагонисты витамина К, следует более тщательно контролировать протромбиновое время.

Одновременное применение с циметидином или эритромицином с высокой вероятностью будет приводить к увеличению концентрации в сыворотке крови вальпроевой кислоты (из-за снижения печеночного метаболизма вальпроевой кислоты).

*Карбапенемы.* Сообщалось о снижении уровня вальпроевой кислоты в крови при одновременном применении с препаратами группы карбапенемов (панипенем, меропенем, имипенем), которые приводят к 60-100% снижению уровня вальпроевой кислоты в течение двух дней, и риска развития судорог. В связи с быстрым и значительным уменьшением концентрации препарата одновременного применения карбапенемовых средств в стабилизированных пациентов, принимающих вальпроевой кислоты, необходимо избегать (см. Раздел «Побочные реакции»). Если лечение этими антибиотиками нельзя избежать, следует проводить тщательный контроль уровня вальпроевой кислоты в крови.

*Рифампицин.* Риск развития судорог усиления печеночного метаболизма вальпроата. На фоне терапии рифампицином и после его отмены показан

клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы антиконвульсанта.

Фелбамат снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22-50%, соответственно увеличивается концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови с риском передозировки. На фоне терапии фелбаматом и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы вальпроата.

Одновременное применение с ингибиторами протеаз, такими как лопинавир и ритонавир, увеличивает концентрацию вальпроата в плазме крови.

*Холестирамин.* Одновременное применение с холестирамином может приводить к снижению концентрации вальпроата в плазме крови.

Эстрогеновмисни лекарственные средства, включая эстрогеновмисни гормональные контрацептивы. Эстрогены являются индукторами изоформ UDP-глюкуронозилтрансферазы, участвующих в глюкуронирования препарату, они могут увеличивать клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в плазме крови и снижению его эффективности (см. Особенности применения »). Рекомендуется мониторинг уровня вальпроату в плазме крови.

С другой стороны, вальпроевая кислота не вызывает ферментиндукующего влияния, поэтому она не уменьшает общую плазменную концентрацию эстрогенов и прогестерона у женщин, которые применяют гормональные контрацептивы.

### Другие взаимодействия

Рекомендуется с осторожностью применять вальпроат в сочетании с новыми антиэпилептическими средствами, фармакодинамика которых может быть недостаточно изученной.

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

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

*Кветиапин.* Одновременное применение вальпроата и кветиапина может повысить риск развития нейтропении / лейкопении.

## **Особенности применения**

### Программа предотвращения беременности

Из-за высокого тератогенный потенциал и риск нарушений развития младенцев, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроата, препарат Энкорат Хроно не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимых. Если лечение другими препаратами невозможно, вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### Условия Программы предотвращения беременности

Врач, назначающий препарат, должен:

- в любом случае оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению, гарантировать ее привлечение, обсуждать варианты лечения и обеспечить понимание рисков и меры, необходимые для минимизации рисков;
- оценивать вероятность наступления беременности у всех пациенток;
- убедиться, 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» этой оговорки) 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;
- выдать Информационный буклет для пациентов;
- убедиться, что пациентка поняла опасность и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроата (Форма ежегодного информирования о рисках).

Эти условия касаются женщин, которые пока 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, назначающий препарат, должен убедиться в том, что родители / опекуны детей женского пола понимают необходимость обратиться к специалисту сразу же после того, как у ребенка женского пола, принимает вальпроат, появятся менструации.
- Врач, назначающий 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, подвергавшихся воздействию вальпроата во время своего 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 другие 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 взрослого возраста.

*Анализ на беременность.* Перед началом терапии вальпроатом необходимо исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не было получено отрицательный результат анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ / мл, одобренный медицинским работником, чтобы исключить непредвиденное применение 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 по крайней мере один эффективный метод контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплант) или две взаимодополняющие методы контрацепции, один из которых барьерный метод. 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. 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, есть ли вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для этой пациентки. Специалист должен обсуждать Форму ежегодного информирования о рисках в начале лечения и при каждом ежегодного пересмотра лечения и убедиться в том, что пациентка понимает приведенную в ней информацию. Форма ежегодного информирования о рисках должна быть должным образом заполненная и подписанная 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 к прекращению использования методов контрацепции (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Если такой перевод невозможно, женщина должна получить дополнительные консультации относительно рисков, связанных с вальпроатом для нерожденного ребенка, чтобы иметь надлежащую информацию для принятия информированного решения по планированию семьи.

*Беременность.* Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременела, ее необходимо немедленно направить к специалисту для переоценки лечения вальпроатом и рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения. Беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирование по лечению препаратом во время

беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен убедиться, что:

- при каждом отпуска препарату 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 пациенткам по вопросам избежать применения вальпроата при беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на предостережения относительно тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) вальпроата и предоставление инструкций по применению вальпроата женщинам репродуктивного возраста и детальной информации о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карточку пациента необходимо выдать всем женщинам репродуктивного возраста, 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).

Несмотря на отсутствие конкретных доказательств неожиданного рецидива основных симптомов после отмены вальпроата, прекращения терапии обычно следует проводить только под наблюдением врача, постепенно снижая дозу. Это связано с возможностью внезапных изменений концентрации препарата в плазме крови, что приводит к рецидиву симптомов заболевания.

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 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 генетически обусловленными метаболическими или дегенеративными заболеваниями.

В возрасте от 3 лет частота таких осложнений значительно уменьшается и постепенно снижается с возрастом.

Детям до 3 лет препарат Энкорат Хроно следует применять только в качестве монотерапии. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после взвешивания клинических преимуществ и риска поражения печени или панкреатита. Вместе с этим следует применять салицилаты детям в возрасте до 16 лет (см. Справочную информацию о ацетилсалициловой кислоты / салицилатов по синдрому Рея).

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

Признаки, на которые нужно 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, появляющиеся внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда связанные с повторными случаями рвота и боли в живот
- в пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических припадков, несмотря на надлежащее соблюдение рекомендаций по терапии.

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

*Обнаружения.* Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем регулярно проводить в течение первых 6 месяцев лечения. Необходимо отметить, что часто наблюдается изолированное и преходящее повышение уровня трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии. Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, особенно уровень протромбина. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбина, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровня фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов), необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Энкорат Хроно. В качестве меры предосторожности и при одновременном применении следует также прекратить терапию салицилатами, поскольку они имеют одинаковый метаболический путь. Следует повторно

выполнить лабораторные анализы в зависимости от выявленных изменений показателей.

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, часто наблюдается изолированное и преходящее повышение уровня трансаминаз, особенно в начале терапии. У таких пациентов рекомендуется провести более развернутое лабораторное исследование (включая определение уровня протромбина), при необходимости рекомендовано рассмотреть уменьшение дозировки и повторить лабораторное исследование.

### *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 обычно наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелой эпилепсией, поражением головного мозга или у тех, кто получает политерапию противоэпилептическими препаратами.

Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск возникновения летального исхода значительно возрастает.

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

Детям до 3 лет препарат Энкорат Хроно 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 анализ крови (развернутый общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценка времени кровотечения и показателей свертывания 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»).

### *Усиление судом*

Как и при применении любых противоэпилептических средств, прием вальпроата, вместо улучшения состояния, может приводить к обратного усиление частоты и тяжести судом (в том числе эпилептического статуса) или к появлению нового типа судом. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Эти судороги необходимо дифференцировать с теми, что могут наблюдаться через фармакокинетическое взаимодействие (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 этот препарат метаболизируется до вальпроевой кислоты, его можно комбинировать с другими лекарственными средствами, испытывают такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например, с вальпроатом семинарию, вальпромид).

### *Суицидальные мысли и поведение*

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

В связи с этим следует наблюдать за пациентами для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующую 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 длительного лечения на метаболизм костной ткани*

Зафиксированы случаи 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»).

## *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Одновременное применение препарата Энкорат Хроно с ламотриджином и карбапенемами не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Это лекарственное средство содержит 18,5 мг натрия в одной таблетке по 200 мг, 28 мг натрия в одной таблетке по 300 мг, 46 мг натрия в одной таблетке по 500 мг. 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 визуализационных обследований. Поэтому такой тип клинической картины может ошибочно интерпретироваться как деменция или болезнь Паркинсона. Эти расстройства являются обратимыми после отмены препарата (см. Раздел «Побочные реакции»).

## *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-полимеразы гамма (POLG).

В частности, у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например, с синдромом Альперса-Гуттенлохера), зафиксированы случаи вызванного вальпроатом острой печеночной недостаточности и случаи смерти из-за нарушения функции печени. Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов, имеющих случаи связанных с POLG нарушений в семейном анамнезе или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь нижеследующим) энцефалопатия неясного происхождения, рефрактерная эпилепсия (очаговая, миоклоническая), эпилептический статус, отставание в развитии, регрессия психомоторных функций, аксональная сенсомоторная нейропатия, миопатия, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия или затруднена мигрень с затылочной аурой. Исследования на наличие мутации POLG следует выполнять в соответствии с текущей клинической практикой диагностической оценки таких нарушений (см. Раздел «Противопоказания»).

## *Гематологические исследования*

До начала терапии пациенту необходимо сделать анализ крови (общий клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, времени кровотечения и времени свертывания крови), если планируется хирургическая операция или в случае возникновения гематом или спонтанного кровотечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Почечная недостаточность*

У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость уменьшить дозу. Поскольку иногда очень сложно интерпретировать данные по 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.

Этот лекарственный препарат противопоказан к применению у пациентов 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 печеночные и желудочно-кишечные расстройства невыясненного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизоды летаргии или комы, задержка умственного развития или в семейном анамнезе которых отмечаются случаи смерти новорожденного или младенца, перед началом любой терапии вальпроатом необходимо выполнить анализы и оценки метаболических показателей, особенно тесты по оценке содержания аммиака в крови натощак и после еды.

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. Для возведения этого эффекта к минимуму необходимо принять соответствующие меры, которые должны касаться преимущественно рациона питания.

### *Системная красная волчанка*

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

### *Нарушение цикла образования мочевины*

Этот лекарственный препарат противопоказан к применению у пациентов с недостаточностью ферментов цикла мочевины. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Увеличение массы тела*

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

### *Пациенты с сахарным диабетом*

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

### *Пациенты с сопутствующим дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ)*

Пациентов с сопутствующим дефицитом КПТ II типа следует предупредить о повышенном риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

### *Алкоголь*

Не следует употреблять алкогольные напитки во время лечения вальпроатом.

Вспомогательные вещества лекарственного средства содержат азокраситель желтый закат FCF (E 110), что может вызвать развитие аллергических реакций.

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

Из-за возможных побочных эффектов препарата Энкорат Хроно может негативно влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

Пациентов следует предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комплексной противосудорожной терапии или при применении препарата в комбинации с бензодиазепинами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

### *Беременность*

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

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

### *Риск, связанный с влиянием вальпроата во время беременности*

В качестве монотерапии вальпроатом, так и политерапия, содержащий вальпроат, ассоциированные с негативными последствиями беременности. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что противоэпилептическая политерапия, одним из препаратов которой является вальпроат, ассоциируется с высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия вальпроатом.

### *Врожденные пороки развития*

Данные, полученные при мета-анализе, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования показали, что в 10,73% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом во время беременности, были врожденные пороки развития (95% ДИ: 8,16 - 13,29). Такой риск частых пороков развития выше, чем в общей популяции, где риск составляет примерно 2-3%. Этот риск дозозависимый, однако установить предельное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается.

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

### *Нарушения развития*

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция препарату может вызвать нежелательные эффекты относительно умственного и физического развития детей, которые подвергались его воздействию. Этот риск, вероятно, дозозависимый, 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.

Исследование при участии детей дошкольного возраста, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, показали, что примерно в 30-40% случаев отмечалась задержка их развития: задержка развития речи и ходьбы, снижение интеллектуальных функций, недостаточны языковые навыки (разговорная речь и понимание языка) и нарушения памяти.

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

Данные по долгосрочным последствиям ограничены.

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

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

*Женщины репродуктивного возраста (см. Информацию выше и раздел «Особенности применения»)*

Препарат Энкорат Хроно не следует применять женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие средства лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. В случае невозможности применения других средств лечения препарат Энкорат Хроно можно назначить только при условии соблюдения требований Программы предотвращения беременности (см. Раздел «Особенности применения»), в частности:

- пациентка не является беременной (отрицательные результаты анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ / мл в начале лечения и периодически во время лечения);

- пациентка использует по крайней мере 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 которые являются беременными, необходимо переоценить. По возможности нужно принять все меры по замене препарата женщинам, планирующим беременность, соответствующим альтернативным методом лечения перед оплодотворением и к прекращению применения методов контрацепции (см. Раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможно, жена и должна получить дополнительные консультации по риска применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения по планированию 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 дефектов или пороков развития через экспозицию препарату.

### *Беременные женщины*

Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (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 припадки 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 нижеследующем. Следует применять самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу

препарату на несколько доз для приема в течение дня. Применение лекарственной формы с пролонгированным действием более приемлемое по сравнению с другими лекарственными формами для избежания высоких пиковых концентраций в плазме крови (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Всех беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирование по случаю лечения 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 свертывания крови, включая, в частности, определение содержания тромбоцитов, уровня фибриногена и времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время (а ЧТЧ)).

Применение добавок, содержащих фолат, перед беременностью может снизить риск дефектов развития нервной трубки плода, что характерно для любой беременности. Однако имеющиеся доказательные данные не подтверждают, что это предотвращает родильным дефектов или пороков развития через экспозицию препарату.

### *Риск для новорожденных*

Зафиксированы отдельные случаи геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых получали вальпроат натрия / вальпроевая кислота во время беременности. Этот геморрагический синдром обусловлен тромбоцитопенией и гипофибриногенемией. Также сообщалось о случаях афибриногенемии, некоторые из которых были летальными. Однако этот синдром следует отличать от снижения уровней факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. Нормальные результаты оценки показателей гемостаза у матери не дают возможности исключить нарушения гемостаза в ее новорожденного ребенка.

В связи с этим для новорожденных следует делать анализ крови с определением количества тромбоцитов, плазменного уровня фибриногена, тесты на свертываемость крови и определение уровня факторов свертывания крови.

Случаи гипогликемии были зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в течение III триместра беременности.

Случаи гипотиреоза были зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в период беременности.

Абстинентный синдром отмены (в частности возбуждение, раздражительность, повышенная возбудимость, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги и нарушение питания) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в течение последнего триместра беременности.

#### *Контроль состояния новорожденных / детей старшего возраста*

У детей, подвергшихся воздействию вальпроата во время своего внутриутробного развития, следует осуществлять тщательный контроль показателей нервно-психического развития и при необходимости как можно раньше назначить соответствующее лечение.

*Период кормления грудью.* Экскреция вальпроата натрия в грудное молоко составляет примерно 1 -10% от его концентрации в сыворотке крови. У новорожденных / младенцев, чьи матери получали лечение этим препаратом, наблюдались нарушения со стороны крови. Решение о том, прекратить кормление грудью или прекратить / воздержаться от приема препарата Энкорат Хроно, следует принимать с учетом пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

#### *Фертильность*

Были сообщения о случаях аменореи, поликистоза яичников и 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 обратная и исчезает после прекращения лечения.

### **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 неэффективны или непереносимых. В этом случае вальпроат назначают в соответствии с требованиями Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Эпилепсия*

Обычная доза. Суточную дозу определяют в соответствии с возрастом и массой тела пациента. Однако следует иметь в виду, что диапазон индивидуальной чувствительности к препарату достаточно широк. Оптимальную дозу определяют в соответствии с полученной клинической реакцией. При неудовлетворительном контроле судом или при подозрении на возможность развития побочных реакций может потребоваться, кроме клинического наблюдения, определение концентрации лекарственного средства в плазме крови.

### *В качестве монотерапии первой линии*

Благодаря лекарственной форме Хроно (пролонгированное действие) суточную дозу препарата можно применять за один прием. В идеале препарат следует принимать в начале приема пищи. Чаще всего следует применять такие 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, препарат Энкорат Хроно 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 15 мг / кг / сут для лиц пожилого возраста; 20 мг / кг / сут для взрослых или подростков; 25 мг / кг / сут для детей, может потребоваться наблюдение в течение определенного периода времени. Если клиническая эффективность на этом этапе удовлетворительная, 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 судом, можно продолжать повышать дозы. Если суточная доза превышает 50 мг / кг, рекомендуется разделять ее на 3 приема, при этом необходимы дополнительные клинические наблюдения и контроль показателей биохимического анализа крови (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение препарата Энкорат Хроно 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 Энкорат Хроно на другие противосудорожные средства (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Замена другого противосудорожного средства на препарат Энкорат Хроно*

Если планируется постепенно и полностью заменить предыдущий препарат на препарат Энкорат Хроно, то его следует применять в соответствии с рекомендациями для монотерапии первой линии. Дозу определенных предварительных 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*

Рекомендованная начальная доза составляет 20 мг / кг / сут. Эту дозу необходимо как можно быстрее увеличивать, пока не будет достигнута минимальная терапевтическая доза, которая дает возможность достичь желаемого клинического эффекта.

Обычно, 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 / сут. Редко доза может быть увеличена до максимального уровня - 3000 мг / сут. Следует корректировать дозу в индивидуальной клинической ответа.

*Дети и подростки:* эффективность и безопасность применения препарата Энкорат Хроно для лечения эпизодов мании, ассоциированных с биполярными

расстройствами, не исследовали.

Профилактика рецидивов эпизодов мании, которыми сопровождаются биполярное расстройство.

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 по дозировке. Таблетку глотают целиком, не измельчая и не разжевывая ее.

Дети женского пола, подростки женского пола, женщины репродуктивного возраста и беременные женщины. Лечение препаратом нужно начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии. Препарат следует назначать только в том случае, когда другие виды терапии неэффективны или не переносятся пациентами (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»); пользу и риск применения этого препарата необходимо тщательно просматривать при регулярном оценке лечения. Обычно препарат Энкорат Хроно назначают в качестве монотерапии в низкой дозе, при которой наблюдается эффект лечения, и, если возможно, в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением во избежание высоких пиковых концентраций в плазме крови. Суточную дозу нужно разделять по крайней мере на два приема.

## **Дети**

Препарат назначают детям с массой тела более 20 кг.

Эту лекарственную форму не рекомендуется применять детям до 6 лет (существует риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Детям до 3 лет рекомендуется применение вальпроата в качестве монотерапии, но до начала терапии следует тщательно оценить терапевтическую пользу препарату относительно риска поражения печени или развития панкреатита (см. Раздел «Особенности применения»).

Необходимо избегать одновременного применения салицилатов у детей в возрасте до 3 лет из-за риска развития гепатотоксичности.

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

## **Передозировка**

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

Признаки острого массивного передозировки (концентрация в плазме крови в 10-20 раз превышает максимальные терапевтические уровни) обычно включают: поверхностную или глубокую кому, мышечную гипотонию, гипорефлексию, миоз, нарушения дыхательной функции, метаболический ацидоз, артериальная гипотензия, циркуляторный коллапс / шок .

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

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

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

Наличие натрия в составе препарату может привести к гипернатриемии при передозировке.

Стационарные мероприятия при передозировке: промывание желудка может быть полезным в течение периода до 10-12 часов после приема препарата необходим контроль сердечной деятельности и дыхательной функции.

В нескольких отдельных случаях успешно применяли налоксон. В случае передозировки успешно применяли гемодиализ и гемоперфузию.

## **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 ( $\geq 1 / 10000$ ), частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

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

*Со стороны пищеварительной системы*

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

Сообщалось о случаях возникновения тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность, иногда летальную. Повышение уровня печеночных ферментов, особенно в начале терапии, которое обычно является преходящим.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Очень часто тошнота*

Часто рвота, заболевания десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в верхней части живота, диарея, которые часто наблюдаются у некоторых пациентов в начале лечения, но они обычно проходят через несколько дней без отмены лечения. Частоту возникновения этих расстройств можно значительно уменьшить, если принимать препарат во время или после еды.

Нечасто панкреатит, иногда с летальным исходом, который требует немедленной отмены препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *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 \* оборотный синдром паркинсонизма \*\*, атаксия, парестезии, усиление судом (см. Раздел «Особенности применения»).

Редко: обратная деменция, связанная с обратимой мозговой атрофией, когнитивные расстройства. Сообщалось о случаях седации (особенно при приеме с другими противосудорожными препаратами). При монотерапии такие случаи были преходящими и возникали редко в начале лечения.

\* Ступор и летаргия, которые могут привести к транзиторной коме / энцефалопатии; они могут быть изолированными или связанными с увеличением частоты приступов энцефалопатии при терапии, их проявления уменьшаются после отмены или снижения дозы препарата. Чаще всего такие эффекты возникают при комплексном лечении (особенно с фенобарбиталом или топираматом) или после внезапного повышения дозы вальпроата.

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

#### *Со стороны психики*

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

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

\* Эти побочные реакции главным образом наблюдаются у детей.

#### *Метаболические и алиментарные расстройства*

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

Редко: гипераммониемия \* (см. Раздел «Особенности применения»), ожирение.

\* Зафиксировано единичные случаи умеренной гипераммониемии без каких-либо существенных изменений в результатах стандартных тестов для оценки 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»).

#### *Со стороны эндокринной системы*

Нечасто: синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, облысение у мужчин и / или увеличения уровня андрогенных гормонов).

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

#### *Со стороны крови*

Часто: анемия, тромбоцитопения. Сообщалось о случаях дозозависимой тромбоцитопении, которые обычно оказывались в систематическом порядке и не имели никаких клинических последствий. У пациентов с асимптомного 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, включая истинную эритроцитарной аплазией, агранулоцитоз макроцитарная анемия, макроцитоз.

Сообщалось об отдельных случаях снижение уровня фибриногена и / или увеличение протромбинового времени (особенно при применении высоких доз препарата) как правило, без клинических последствий. Вальпроат ингибирует вторую фазу агрегации тромбоцитов (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

#### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Часто: повышенная чувствительность, транзиторная и / или дозозависимая алоpecia (восстановление роста волос обычно происходит в течение 6 месяцев), поражения ногтей и ногтевого ложа.

Нечасто: ангионевротический отек, сыпь, нарушения роста волос (необычная текстура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос).

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

#### *Со стороны репродуктивной системы*

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: влияние на сперматогенез, в частности снижение подвижности сперматозоидов (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»); поликистоз яичников.

Очень редко: гинекомастия.

#### *Со стороны сосудов*

Часто кровотечение (см. Раздел «Особенности применения»).

Нечасто: васкулит.

#### *Со стороны органов зрения*

Редко: диплопия.

#### *Со стороны органов слуха*

Часто: глухота, причинно-следственная связь не установлена.

#### *Со стороны мочевыделительной системы*

Нечасто: почечная недостаточность.

Редко: энурез, недержание мочи, тубулоинтерстициальный нефрит, обратный синдром Фанкони, ассоциированный с приемом вальпроата, но механизм действия пока еще не выяснен.

#### *Общие расстройства*

Нечасто: гипотермия, нетяжкие периферические отеки.

#### *Со стороны костно-мышечной системы*

Нечасто: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, получающих длительную терапию с применением вальпроата. Механизм, с помощью которого вальпроат влияет на метаболизм костной ткани, не определен.

Редко: системная красная волчанка и рабдомиолиз (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Со стороны дыхательной системы*

Нечасто: плевральный выпот.

#### *Результаты обследований*

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

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

Редко: миелодиспластический синдром.

Вспомогательное вещество желтый закат FCF (E 110), что есть в составе препарата, может вызывать аллергические реакции.

#### **Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в стрипе, по 3 стрипа в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

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

Сурва № 214, участок № 20 Гавт.Индл.Ерия, Фаза ИИ, Пипариа, Сильвасса - 396230, У.Т. Дадра и Нагар Хавели, Индия.

**Источник инструкции**

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