

Сообщение об ограничении доступности лекарственных средств

06.03.2026

Депакин® Хроносфера™ (МНН: Вальпроевая кислота)

Гранулы пролонгированного действия 250 мг, 500 мг по 30, 50 пакетиков

Уважаемый медицинский работник,

Компания Санофи уведомляет медицинских работников об ограничении доступности препаратов Депакин® Хроносфера™ (МНН: Вальпроевая кислота) гранулы пролонгированного действия 250 мг, 500 мг по 30, 50 пакетиков.

Обзор ситуации

- Компания Санофи уведомляет медицинских работников о временном ограничении доступности лекарственных форм вальпроата в связи с ограничениями промышленных производственных мощностей Санофи. Это затрагивает Депакин® Хроносфера™ (МНН: Вальпроевая кислота) гранулы пролонгированного действия 250 мг, 500 мг по 30, 50 пакетиков в Республике Казахстан.
- Ограничение доступности затрагивает Республику Казахстан.
- Ожидается, что ограничение доступности начнётся в марте 2026 г.
- По предварительной информации от производителя ожидается, что ограничение доступности продлится до второй половины августа 2026 г.
- Ограничение доступности не связано с какими-либо проблемами безопасности, эффективности или качества препарата Депакин® Хроносфера™ гранулы пролонгированного действия 250 мг, 500 мг.

Меры по смягчению последствий

Для устранения последствий ограничения доступности медицинским работникам следует учитывать следующие рекомендации.

Начиная с даты настоящего письма и до дальнейшего уведомления, медицинским работникам следует рассмотреть возможность замены лекарственных форм в виде гранул пролонгированного действия:

- Для пациентов, получающих гранулы Депакин® Хроносфера™ в дозировке 500 мг и 250 мг, компания Санофи рекомендует перевод на Депакин® Хроно таблетки покрытые оболочкой, пролонгированного высвобождения, делимые, 500 мг, которые можно делить пополам для достижения дозы 250 мг, в том числе у пациентов с затруднениями глотания.

В период ограничения доступности медицинским работникам не следует назначать Депакин® Хроносфера™ 250 мг и 500 мг новым пациентам, чтобы обеспечить доступность препарата для пациентов, которые уже принимают этот препарат, и у которых нет подходящих альтернатив.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского

и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Общие сведения об ограничении доступности

Показания к применению Депакин® Хроносфера™:

- лечение эпилепсии у взрослых и детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами как при генерализованной (клонические, тонические, тонико-клонические, абсанс, миоклонические и атонические приступы; синдром Леннокса – Гасто), так и фокальной эпилепсии (фокальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).
- профилактика рецидива приступов у детей после одной или нескольких фебрильных судорог, соответствующих критериям осложненных фебрильных судорог, если прерывистая профилактика бензодиазепинами не эффективна.
- лечение и профилактика биполярного аффективного расстройства у взрослых.

Причина временного ограничения доступности

Ограничение доступности обусловлено временными ограничениями промышленных производственных мощностей Санофи.

Меры по смягчению последствий, принятые компанией Санофи:

Компания Санофи прилагает максимальные усилия для увеличения производственных мощностей и как можно более быстрого восстановления нормального уровня поставок.

Причина данного сообщения об ограничении доступности лекарственных средств

В связи с временными ограничениями производственных мощностей Санофи испытывает трудности с производством препаратов на основе вальпроевой кислоты. Данное сообщение призвано проинформировать медицинских работников о текущей ситуации с поставками и предоставить рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам в этот период.

Наблюдение за пациентами

- Медицинским работникам следует обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, переведёнными на другие лекарственные формы.
- Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 235 135

Адрес электронной почты: Farm@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Контактное лицо компании

Для получения дополнительной медицинской информации обратитесь ТОО "Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)" по электронной почте kazakhstan.info@swixxbiopharma.com или по тел. +7 727 355 85 05.

Приложения:

- 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА** Депакин Хроносфера, 250 мг и 500 мг (РК-ЛС-5№013589; РК-ЛС-5№013590)
- 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА** Депакин Хроносфера (ЛП-№(003048)-(РГ-RU))

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « 18 » 08 2025 г.
№N088230, N088231

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Депакин Хроносфера, 250 мг, гранулы пролонгированного действия
Депакин Хроносфера, 500 мг, гранулы пролонгированного действия

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Вальпроат натрия

2.2 Качественный и количественный состав

Депакин Хроносфера гранулы пролонгированного действия 250 мг в саше.

Одно саше содержит

активное вещество – вальпроат натрия 250 мг в виде вальпроата натрия 166,76 мг и в виде вальпроевой кислоты 72,61.

Депакин Хроносфера гранулы пролонгированного действия 500 мг в саше.

Одно саше содержит

активное вещество – вальпроат натрия 500 мг в виде вальпроата натрия 333,10 мг и в виде вальпроевой кислоты 145,14 в одном саше.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: препарат содержит 23 мг (для дозировки 250 мг) и 46 мг (для дозировки 500 мг) натрия в саше, что эквивалентно соответственно 1,2% и 2,3% рекомендованной суточной дозе по ВОЗ в 2 г натрия у взрослых.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы пролонгированного действия.

Воскообразные микрогранулы от почти белого до слегка желтоватого цвета. Гранулы должны быть свободнотекучими, без образования агломератов.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение эпилепсии у взрослых и детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами как при генерализованной (клонические, тонические, тонико-клонические, абсанс, миоклонические и атонические приступы; синдром Леннокса – Гасто), так и фокальной эпилепсии (фокальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).

- профилактика рецидива приступов у детей после одной или нескольких фебрильных судорог, соответствующих критериям осложненных фебрильных судорог, если прерывистая профилактика бензодиазепинами не эффективна.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Девочки и женщины с репродуктивным потенциалом

Лечение вальпроатом должно быть начато и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии. Вальпроат не следует применять у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся. В этом случае вальпроат назначается и отпускается в соответствии с Программой по предупреждению беременности при применении вальпроатов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Подростки и мужчины с репродуктивным потенциалом

Рекомендуется, чтобы лечение вальпроатом начиналось и контролировалось специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии (см. разделы 4.4 и 4.6).

Препарат Депакин Хроносфера представляет собой лекарственную форму, которая подходит для применения у детей (если они могут глотать мягкую пищу) или у взрослых, которые испытывают трудности с глотанием.

Препарат Депакин Хроносфера представляет собой лекарственную форму вальпроата с пролонгированным высвобождением, которая приводит к снижению пиковых плазменных концентраций и обеспечивает более равномерные концентрации в течение 24-часового периода.

Для детей в возрасте младше 11 лет из пероральных лекарственных форм больше подходят сироп, пероральный раствор и гранулы с пролонгированным высвобождением.

Режим дозирования

Начальная суточная доза составляет обычно 10–15 мг/кг массы тела, затем ее повышают до оптимальной дозы (см. «Начало лечения»).

Средняя доза составляет 20–30 мг/кг массы тела в сутки. Тем не менее, если эпилептические приступы не поддаются контролю при таких дозах, их можно повышать, при этом пациенты должны находиться под тщательным мониторингом.

Для младенцев и детей обычная доза составляет 30 мг/кг массы тела в сутки.

Для взрослых обычная доза составляет 20–30 мг/кг массы тела в сутки.

Для пожилых пациентов дозу следует устанавливать на основании контроля эпилептических приступов.

Суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента; тем не менее, необходимо принимать во внимание значительную индивидуальную чувствительность к вальпроату.

Четкая взаимосвязь между суточной дозой, концентрациями препарата в сыворотке крови и терапевтическим эффектом установлена не была: дозировка определяется, главным образом, на основании клинического ответа пациента на лечение. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме следует рассматривать наряду с клиническим наблюдением, если эпилептические приступы не поддаются контролю или есть подозрение на нежелательные реакции. Эффективный терапевтический диапазон обычно составляет 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы, а для пациентов, находящихся на гемодиализе, может быть необходимо увеличение дозы. Вальпроат выводится при диализе (см. раздел 4.9). Дозу следует изменять в соответствии с клиническим наблюдением за пациентом (см. раздел 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Данный лекарственный препарат следует принимать каждый день в виде 1 или 2 разделенных доз, предпочтительно во время еды. При хорошо контролируемой эпилепсии возможно применение в качестве однократной суточной дозы.

Препарат Депакин Хроносфера необходимо принимать, посыпав на мягкую пищу или напиток, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т. д.).

Препарат Депакин Хроносфера нельзя принимать с горячей пищей или напитками (суп, кофе, чай и т. д.).

Препарат Депакин Хроносфера нельзя принимать в детской бутылочке, так как гранулы могут закупорить соску.

При применении препарата Депакин Хроносфера с жидкостями, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стенкам стакана.

Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее нельзя хранить и принимать позже.

Ввиду процесса пролонгированного высвобождения и типа вспомогательных веществ в составе, инертная матрица гранул не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; она выводится со стулом после высвобождения действующего вещества.

Начало лечения:

- пациентам, у которых соответствующий контроль достигается при помощи лекарственных форм препарата Депакин с немедленным или пролонгированным высвобождением, следует поддерживать суточную дозу при переходе на препарат Депакин Хроносфера.

- если пациент уже проходит лечение и принимает другие противоэпилептические препараты, лечение вальпроатом натрия следует начинать постепенно для достижения оптимальной дозы примерно в течение 2 недель, после чего, при необходимости, дозу одновременно принимаемых препаратов снижают, исходя из эффективности лечения.

- для пациентов, не принимающих другие противоэпилептические препараты, дозу следует увеличивать поэтапно через каждые 2–3 дня с целью достижения оптимальной дозы примерно в течение 1 недели.

- при необходимости комбинированную терапию с другими противоэпилептическими препаратами следует начинать постепенно (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

- беременность, за исключением случаев отсутствия подходящего альтернативного лечения (см. разделы 4.4 и 4.6)

- применение у женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)

- гиперчувствительность в анамнезе к вальпроату, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6.1.

- острый гепатит

- хронический гепатит

- случаи тяжелого гепатита в личном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванные лекарственными препаратами

- печеночная порфирия

- диагностированные митохондриальные нарушения, вызванные мутациями в ядерном гене, кодирующем митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса – Гуттенлохера, и дети в возрасте до 2 лет с подозрением на наличие нарушения, связанного с POLG (см. раздел 4.4)

- комбинированный прием с препаратами, содержащими зверобой (см. раздел 4.5)

- диагностированные нарушения цикла образования мочевины (см. раздел 4.4)
- установленный первичный системный дефицит карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией (см. раздел 4.4)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении Предупреждения

Программа по предупреждению беременности

Вальпроат обладает высоким тератогенным потенциалом, а дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, имеют высокий риск врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития (см. раздел 4.6). Вальпроат не следует назначать девочкам и женщинам с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся пациентками. Если никакое другое лечение не представляется возможным, необходимо действовать согласно Программе по предупреждению беременности, представленной ниже.

Препарат Депакин Хроносфера противопоказан в следующих ситуациях:

- при беременности, за исключением случаев отсутствия подходящего альтернативного лечения (см. разделы 4.3 и 4.6);
- у женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности (см. разделы 4.3 и 4.6).

Условия Программы по предупреждению беременности

Лечащий врач, назначающий препарат, должен убедиться, что:

- индивидуальные обстоятельства оценивались в каждом случае путем обсуждения с пациенткой, гарантируя ее вовлечение, обсуждение вариантов лечения и обеспечения понимания пациенткой рисков и мер, необходимых для минимизации рисков;
- вероятность беременности оценивается для всех пациенток;
- пациентка понимает и подтверждает риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно;
- пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала лечения и во время лечения, при необходимости;
- пациентка проконсультирована по поводу контрацепции, и пациентка способна соблюдать эффективную контрацепцию (для подробной информации см. подраздел «Контрацепция» этого предупреждения в рамке), без прерывания в течение всей продолжительности лечения вальпроатом;
- пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) пересмотра лечения специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии;
- пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом, сразу же, как только она запланирует беременность, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия и до прекращения использования контрацепции;
- пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в случае беременности;
- пациентка получила руководство для пациента;
- пациентка подтверждает, что она поняла риски и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроата (ежегодная форма ознакомления с рисками).

Эти условия также применимы к женщинам, которые в настоящее время не ведут половую жизнь, за исключением случаев, когда лечащий врач, назначающий лечение, считает, что имеются веские причины подтвердить отсутствие риска беременности.

Девочки

Лечащий врач, назначающий препарат, должен убедиться, что:

- родители/опекуны девочек понимают необходимость обращения к специалисту сразу же после того, как у девочки, принимающей вальпроат, наступает менархе;
- родители/опекуны девочек, у которых наступило менархе, получили полную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно;
- у пациенток, у которых наступило менархе, ежегодно переоценивается необходимость лечения вальпроатом и рассматриваются альтернативные варианты лечения. Если вальпроат является единственным подходящим вариантом лечения, следует обсудить необходимость использования эффективной контрацепции и всех других условий Программы по предупреждению беременности. Лечащий врач должен приложить все усилия, чтобы перевести девочек на альтернативное лечение до достижения полового созревания или совершеннолетия.

Тест на беременность

Беременность должна быть исключена до начала лечения вальпроатом. Лечение вальпроатом не должно начинаться у женщин с репродуктивным потенциалом без отрицательного результата теста на беременность с использованием плазмы с установленной чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, подтвержденного работником системы здравоохранения, чтобы исключить непреднамеренный прием при беременности. Этот тест на беременность необходимо повторять через регулярные промежутки времени во время лечения.

Контрацепция

Женщины с репродуктивным потенциалом, которым назначают вальпроат, должны использовать эффективную контрацепцию без прерывания в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам должна быть предоставлена полная информация по предупреждению беременности, и их следует направить на консультацию по вопросам контрацепции, если они не используют эффективную контрацепцию. Следует использовать по меньшей мере один эффективный метод контрацепции (предпочтительно автономную форму, такую как внутриматочная спираль или имплантат) или два дополнительных метода контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции путем обсуждения с пациенткой, чтобы гарантировать ее понимание и соблюдение выбранных мер. Даже при аменорее, пациентка должна соблюдать все советы по эффективной контрацепции.

Эстрогенсодержащие препараты

Одновременный прием с эстрогенсодержащими препаратами, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, потенциально может привести к снижению эффективности вальпроата (см. раздел 4.5). Врачи, назначающие препарат, должны контролировать клинический ответ (контроль эпилепсии) при инициации или прекращении приема эстрогенсодержащих препаратов. Тем не менее, вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Ежегодные пересмотры лечения врачом

Лечащий врач должен, по крайней мере, 1 раз в год проверять, является ли вальпроат наиболее подходящим препаратом для лечения пациентки. Лечащий врач должен обсудить ежегодную форму ознакомления с рисками, в начале и в ходе каждого ежегодного пересмотра, и убедиться, что пациентка поняла ее содержание. Ежегодная форма ознакомления с рисками должна быть заполнена надлежащим образом и подписана лечащим врачом и пациенткой (или ее законным представителем).

Планирование беременности

Если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен повторно оценить терапию вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения использования контрацепции (см. раздел 4.6). Если переход не представляется возможным, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков применения вальпроата для будущего ребенка, чтобы обеспечить принятие ею обоснованного решения в отношении планирования семьи.

В случае беременности

Если у женщины, принимающей вальпроат, наступает беременность, ее необходимо немедленно направить к специалисту для повторной оценки необходимости лечения вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты. Забеременевших пациенток, принимающих вальпроат, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата (см. раздел 4.6).

Образовательные материалы

Чтобы помочь специалистам системы здравоохранения и пациенткам избежать воздействия вальпроата во время беременности, Держатель регистрационного удостоверения предоставляет образовательные материалы для усиления предупредительных мер о тератогенности (врожденные пороки развития) и фетотоксичности (нарушения нервно-психического развития) вальпроата и дает указания относительно приема вальпроата у женщин с репродуктивным потенциалом и подробные сведения о Программе по предупреждению беременности. Руководство для пациента и карту пациента следует предоставить всем женщинам с репродуктивным потенциалом, принимающим вальпроат.

Следует использовать ежегодную форму ознакомления с рисками, которая должна быть заполнена надлежащим образом и подписана лечащим врачом и пациенткой (или ее законным представителем) во время начала лечения и в ходе каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатом.

Применение вальпроатов у подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные ретроспективного исследования указывают на повышенный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатами в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от мужчин, получавших лечение ламотриджином или леветирацетамом.

В качестве меры предосторожности врач, назначающий препарат, должен информировать подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом об этом потенциально повышенном риске (см. раздел 4.6) и обсудить с пациентом следующее:

- необходимость эффективной контрацепции во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения, включая их партнерш;
- недопустимость донорства спермы во время лечения вальпроатом и в течение как минимум 3 месяцев после его прекращения (см. раздел 4.6).

Лечение вальпроатом подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом должно регулярно оцениваться врачом, назначающим препарат, чтобы определить, остается ли вальпроат наиболее подходящим лечением. Для пациентов мужского пола, планирующих зачать ребенка, врач должен рассмотреть и обсудить с пациентами альтернативные варианты лечения. Отдельные ситуации должны оцениваться в индивидуальном порядке. Рекомендуется обратиться за консультацией к врачу, специализирующемуся в лечении эпилепсии.

Документы по снижению риска доступны для медицинских работников, а также для подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом. Подросткам и мужчинам с

репродуктивным потенциалом, получающим вальпроат, должно быть предоставлено руководство для пациента.

Возобновление приступов

Как и в случае с другими противоэпилептическими препаратами, прием вальпроата, вместо улучшения может приводить к обратимому возобновлению частоты и тяжести приступов (включая эпилептический статус) или появлению новых типов приступов. В случае возобновления приступов пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел 4.8). Эти приступы следует дифференцировать от тех приступов, которые могут возникнуть из-за фармакокинетического взаимодействия (см. раздел 4.5), токсичности (поражение печени или энцефалопатия – см. разделы 4.4 и 4.8) или передозировки.

Ввиду того, что данный лекарственный препарат метаболизируется в вальпроевую кислоту, его не следует комбинировать с прочими лекарственными препаратами, проходящими ту же самую трансформацию, во избежание передозировки вальпроевой кислотой (например, вальпроат сединатрия, вальпромид).

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Отмечены единичные случаи тяжелого поражения печени, иногда с летальным исходом. Группу повышенного риска составляют младенцы и дети до 3 лет с тяжелой эпилепсией, в том числе эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга, задержкой умственного развития и/или наследственными метаболическими нарушениями (включая митохондриальные нарушения, такие как первичная гипокарнитинемия, нарушения цикла мочевины, мутации в ядерном гене, кодирующем митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG)), или генетическими дегенеративными заболеваниями (см. разделы 4.3 и 4.4). В возрасте старше 3 лет частота таких осложнений значительно уменьшается и постепенно снижается с возрастом.

В большинстве случаев поражение печени наблюдается в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями, и чаще всего при комбинированном противоэпилептическом лечении.

Предупреждающие признаки

Клинические симптомы имеют важное значение для ранней диагностики. В частности, должны быть приняты во внимание два типа симптомов, особенно в отношении пациентов группы риска (см. «Предрасполагающие факторы»), которые могут предшествовать желтухе:

- во-первых, неспецифические симптомы, обычно появляющиеся внезапно, такие как астения, анорексия, вялость, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе;
- во-вторых, возобновление эпилептических приступов, несмотря на соблюдение режима лечения.

Рекомендуется поставить в известность пациентов, а если это дети, то их семьи, что при появлении любых подобных признаков следует немедленно обратиться к врачу. Кроме клинического обследования, следует сразу же выполнить лабораторные анализы функции печени.

Выявление

Мониторинг функции печени необходимо проводить до начала терапии и регулярно в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска.

При изменении сопутствующей терапии, известной своей гепатотоксичностью (повышение дозы или новое лечение), необходимо повторно провести биологический мониторинг функции печени (см. также раздел 4.5 о риске печеночной недостаточности при применении салицилатов и других противосудорожных препаратов, включая

каннабидиол).

Среди классических тестов наиболее информативны тесты, отражающие синтез белка, и, в частности, протромбиновое время. В случае подтверждения аномально низкого протромбинового отношения, особенно, если также отмечаются прочие аномальные отклонения в лабораторных анализах (значительное понижение концентрации фибриногена и факторов свертывания, повышение концентрации билирубина и активности печеночных трансаминаз (см. раздел 4.4)), лечение должно быть приостановлено (в качестве меры предосторожности следует также прервать лечение производными салицилата при комбинированном назначении, поскольку они используют одинаковые пути метаболизма).

Панкреатит

В очень редких случаях отмечался панкреатит, иногда с летальным исходом. Эти случаи наблюдались независимо от возраста пациента и продолжительности лечения, при этом дети младшего возраста входили в особую группу риска.

Панкреатит с неблагоприятным исходом обычно отмечается у детей младшего возраста или пациентов с тяжелыми приступами, с неврологическими нарушениями или тех, кто проходит лечение несколькими противоэпилептическими средствами.

Если панкреатит появляется наряду с печеночной недостаточностью, риск летального исхода повышается.

В случае появления острой боли в животе или таких признаков со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота, рвота и/или анорексия, следует рассмотреть диагностирование панкреатита и, у пациентов с повышенной активностью ферментов поджелудочной железы, лечение следует прекратить и принять необходимые альтернативные терапевтические меры.

Суицидальные мысли и поведение

Суицидальное мышление и поведение отмечалось среди пациентов, лечившихся противоэпилептическими средствами по нескольким показаниям. Мета-анализ данных, полученных из рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств, также показал небольшое повышение риска появления суицидального мышления и поведения. Причины данного риска неизвестны, а доступные данные не позволяют исключать повышенный риск при применении вальпроата. Следовательно, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, и должно быть рассмотрено соответствующее лечение. Пациенты (и их опекуны) должны быть проинформированы о том, что они должны обратиться к врачу в случае появления суицидального мышления или поведения.

Пациенты с известными или предполагаемыми митохондриальными заболеваниями

Вальпроат может вызвать или ухудшить клинические признаки основных митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу POLG.

В частности, случаи острой печеночной недостаточности, вызванной вальпроатом, и связанные с ними летальные исходы чаще регистрировались у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG, например, синдром Альперса – Гуттенлохера.

Нарушения, связанные с POLG, следует подозревать у пациентов с POLG в семейном анамнезе или с предполагаемыми симптомами нарушений, связанных с POLG, включая среди прочего необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус на момент первичного осмотра, задержку развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень с затылочной аурой.

Проведение тестов на мутации POLG должно выполняться в соответствии с текущей

клинической практикой для диагностической оценки таких нарушений (см. раздел 4.3).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременно применять данный лекарственный препарат с ламотриджином и/или пенемами (карбапенемами) (см. раздел 4.5).

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства могут быть связаны с атрофией головного мозга, обнаруженной по результатам нейровизуализации. Таким образом, этот тип клинической картины можно спутать с деменцией или болезнью Паркинсона. Эти нарушения обратимы при прекращении лечения (см. раздел 4.8).

Информация, связанная с содержанием натрия

Данный лекарственный препарат содержит 23 мг (для дозировки 250 мг) и 46 мг (для дозировки 500 мг) натрия в саше, что эквивалентно, соответственно, 1,2% и 2,3% от рекомендованной ВОЗ суточной нормы (2 г натрия для взрослых). Это должно учитываться в отношении пациентов, которые придерживаются строгой диеты с низким содержанием натрия.

Меры предосторожности при применении препарата

Перед тем как начинать лечение, следует проверить функциональные пробы печени (см. раздел 4.3), и выполнять их периодически в течение первых 6 месяцев, в особенности в отношении пациентов, входящих в группу риска (см. раздел 4.4). Следует подчеркнуть, что может наблюдаться изолированное, преходящее и умеренное повышение активности трансаминаз, как это происходит при применении большинства противоэпилептических средств, без каких-либо клинических признаков, в особенности в начале лечения.

В этом случае рекомендуются более обширные лабораторные исследования (включая протромбиновое время); в случае необходимости может быть рассмотрена коррекция дозировки, и при необходимости следует повторить анализы.

Перед началом лечения, затем через 15 дней и в конце лечения, а также перед хирургическим вмешательством и в случае развития спонтанных гематом или кровотечений, рекомендуется выполнять анализы крови (развернутый анализ крови, включая определение количества тромбоцитов, времени кровотечения и параметров свертывания) (см. раздел 4.8).

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышение циркулирующих концентраций вальпроевой кислоты в крови, в связи с чем дозировку следует снижать соответствующим образом.

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины) и риск развития гипераммониемии

Данный лекарственный препарат противопоказан пациентам с дефицитом ферментов цикла образования мочевины. При подозрении на дефицит ферментов цикла образования мочевины перед лечением следует провести метаболические исследования из-за риска развития гипераммониемии при применении вальпроата. Среди таких пациентов было несколько случаев развития гипераммониемии, связанных со ступором или комой (см. разделы 4.3 и 4.4).

Риск развития гипокарнитинемии

Применение вальпроатов может инициировать возникновение или ухудшать симптомы гипокарнитинемии, что может привести к развитию гипераммониемии и, как следствие, гипераммониемической энцефалопатии. Другие симптомы, такие как гепатотоксичность, гипогликемия, миопатия (в том числе кардиомиопатия), рабдомиолиз, синдром Фанкони, наблюдались, в основном, у пациентов с факторами риска развития гипокарнитинемии или ранее существовавшей гипокарнитинемией. Риск развития симптоматической гипокарнитинемии при лечении вальпроатами повышен при:

- метаболических нарушениях, включая митохондриальные нарушения, связанные с карнитином (см. раздел 4.4);
- нарушениях поступления карнитина с пищей;
- возрасте младше 10 лет;
- одновременном применении препаратов, конъюгированных с пивалатом, или других противоэпилептических средств.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах гипераммониемии, таких как атаксия, нарушение сознания, рвота. При появлении симптомов гипокарнитинемии следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Применение вальпроатов у пациентов с установленным первичным системным дефицитом карнитина и скорректированной гипокарнитинемией возможно только в том случае, если польза терапии **вальпроатами** превышает риск для этих пациентов и отсутствует альтернативная терапия. У этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет рецидива гипокарнитинемии.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитинпальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроатов. Для таких пациентов следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина (см. разделы 4.5, 4.8 и 4.9).

Хотя иммунные нарушения были отмечены только в исключительных случаях во время применения препарата Депакин Хроносфера, у пациентов с диссеминированной красной волчанкой следует оценить соотношение пользы и риска.

Пациенты должны быть предупреждены о риске увеличения веса в начале терапии, и должны быть приняты соответствующие стратегии для минимизации риска.

Поскольку вальпроат выводится из организма в основном с мочой, частично в виде кетоновых тел, тест на экскрецию кетоновых тел может дать ложноположительные результаты у пациентов с сахарным диабетом.

На протяжении всего лечения препаратом Депакин Хроносфера не рекомендуется употреблять алкоголь.

Дети

Детям младше 3 лет рекомендуется монотерапия вальпроатом после оценки потенциальной пользы по отношению к риску развития поражения печени или панкреатита до начала терапии у пациентов данной группы (см. разделы 4.4 и 4.5).

Детям младше 3 лет следует избегать одновременного назначения салицилатов ввиду риска гепатотоксичности (см. также раздел 4.4) и риска кровотечения.

Детям, в анамнезе которых отмечаются необъяснимые нарушения печени и желудочно-кишечного тракта (анорексия, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизоды летаргии или комы, умственная отсталость, или в случае семейного анамнеза неонатальной или детской смертности, до начала любого лечения вальпроатом необходимо провести метаболические исследования, включая анализы для определения концентрации аммиака в крови натощак и после приема пищи.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

В комбинации с препаратами, содержащими зверобой

Существует риск снижения концентрации в плазме и снижения эффективности противоэпилептического средства.

Нерекомендуемые комбинации

В комбинации с ламотриджином

Существует более высокий риск развития тяжелых кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз).

Помимо этого, может произойти повышение концентрации ламотриджина в плазме (снижение печеночного метаболизма за счет вальпроата натрия).

В тех случаях, когда требуется совместное применение, следует проводить тщательный клинический мониторинг.

В комбинации с пенемами (карбапенемами)

Существует риск появления приступов на фоне быстрого снижения концентраций вальпроевой кислоты в плазме, которые могут остаться не выявленными.

Совместное применение вальпроевой кислоты и карбапенемов приводило к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме приблизительно на 60–100% примерно за 2 дня. В связи с быстрым началом и степенью снижения концентрации в плазме следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов, состояние которых стабилизировалось на фоне применения вальпроевой кислоты, контроль за которыми невозможен (см. раздел 4.4).

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при применении

В комбинации с ацетазоламидом

Может увеличиться риск возникновения гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с азтреонамом

Существует риск появления приступов в результате снижения концентраций вальпроевой кислоты в плазме.

Требуется клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме, и возможная коррекция дозы противосудорожного средства во время лечения с применением противомикробного средства и после его отмены.

В комбинации с карбамазепином

Может возникнуть повышение концентрации активного метаболита карбамазепина в плазме с признаками передозировки. Кроме того, может наблюдаться снижение концентраций вальпроевой кислоты в плазме, связанное с увеличением печеночного метаболизма вальпроевой кислоты под действием карбамазепина.

Требуется клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме, и коррекция доз обоих противосудорожных средств.

В комбинации с фелбаматом

Может возникнуть повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови с риском передозировки.

Требуется клиническое наблюдение, мониторинг лабораторных параметров и, возможно, коррекция дозы вальпроата в ходе лечения фелбаматом и после его отмены.

Эстрогенсодержащие препараты, эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы

Эстрогены индуцируют изоформы УДФ-глюкуронозилтрансферазы (УГТ), вовлеченные в глюкуронизацию вальпроата, и могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциально к снижению эффективности вальпроата (см. раздел 4.4).

Рекомендуется мониторинг концентрации вальпроата в сыворотке крови.

С другой стороны, вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом; как следствие вальпроат не снижает эффективность эстрогенсодержащих препаратов у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

В комбинации с метамизолом

Метамизол может снижать концентрацию вальпроата в сыворотке крови при совместном применении, что может привести к потенциальному снижению эффективности применения вальпроата.

Врачи, назначающие препарат, должны следить за клиническим эффектом (контроль судорог или контроль настроения) и, при необходимости, рассмотреть возможность

мониторинга концентрации вальпроата в сыворотке крови.

В комбинации с метотрексатом

В некоторых случаях после применения метотрексата описано значительное снижение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови и возникновение судорог.

При одновременном применении этих препаратов следует контролировать клинический ответ (контроль судорог или настроения) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

В комбинации с нимодипином (перорально, путем экстраполяции на инъекционный путь введения)

Существует риск повышения плазменной концентрации нимодипина на 50%. Необходимо снижение дозы нимодипина у пациентов со сниженным артериальным давлением.

В комбинации с фенобарбиталом и путем экстраполяции на примидон

Может увеличиться риск возникновения гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с фенитоином (и с экстраполяцией на фосфенитоин)

Может увеличиться риск возникновения гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с пропофолом

Может возникнуть увеличение плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроатом.

В комбинации с рифампицином

Существует риск появления приступов в результате повышения печеночного метаболизма вальпроата за счет рифампицина.

Требуется клиническое наблюдение, контроль лабораторных параметров и, при необходимости, коррекция дозы противосудорожных средств во время лечения рифампицином и после его отмены.

В комбинации с руфинамидом

Может привести к увеличению плазменной концентрации руфинамида, в частности, у детей с массой тела менее 30 кг.

У детей с массой тела менее 30 кг: общая доза 600 мг/сутки после титрования дозы не должна быть превышена.

В комбинации с топираматом

Может увеличиться риск возникновения гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с зидовудином

Существует риск повышения частоты появления нежелательных реакций зидовудина, особенно гематологических эффектов, на фоне снижения метаболизма зидовудина за счет вальпроевой кислоты.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей. Рекомендуется провести анализ крови для выявления анемии во время первых 2 месяцев комбинированного лечения.

В комбинации с зонисамидом

Может увеличиться риск возникновения гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии.

Требуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Другие формы взаимодействия

В комбинации с литием

Препарат Депакин Хроносфера не влияет на концентрацию лития в сыворотке крови.

Риск поражения печени

Следует избегать одновременного применения салицилатов у детей младше 3 лет из-за риска развития гепатотоксичности (см. раздел 4.4).

Одновременное применение вальпроата и других противосудорожных препаратов повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста (см. раздел 4.4).

Одновременное применение с каннабидиолом увеличивает частоту повышения активности трансаминаз. У пациентов всех возрастов, одновременно получавших каннабидиол в дозах от 10 до 25 мг/кг массы тела и вальпроат, в клинических исследованиях сообщалось о повышении активности АЛТ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы у 19% пациентов. При одновременном применении вальпроата с другими противосудорожными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью, включая каннабидиол, следует проводить соответствующий мониторинг функции печени. В случае значимых отклонений от нормы показателей функции печени следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии (см. раздел 4.4).

В комбинации с пивалат-конъюгированными средствами

Следует избегать одновременного применения вальпроатов и пивалат-конъюгированных лекарственных средств (таких как цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам и пивампициллин) из-за риска развития гипокарнитинемии (см. раздел 4.4). Пациенты, у которых нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов гипокарнитинемии.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Вальпроат противопоказан (см. разделы 4.3 и 4.4):

- при беременности, за исключением случаев отсутствия подходящего альтернативного лечения;
- женщинам с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

Применение вальпроатов у подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом: см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и параграф «Подростки и мужчины с репродуктивным потенциалом» ниже.

Беременность и женщины с репродуктивным потенциалом

Тератогенность и влияние на нервно-психическое развитие после внутриутробного воздействия вальпроатов

Как монотерапия вальпроатом, так и комбинированная терапия вальпроатом с другими противоэпилептическими препаратами, часто ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. Имеющиеся данные показывают повышенный риск тяжелых врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития как при монотерапии вальпроатом, так и при комбинированной терапии, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроат. Показано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей (см. раздел 5.2). У животных тератогенный эффект наблюдался у мышей, крыс и кроликов (см. раздел 5.3).

- Врожденные пороки развития после внутриутробного воздействия вальпроатов
Данные, полученные из мета-анализа (включая регистры и когортные исследования), показали, что около 11% детей женщин с эпилепсией, получавших во время беременности вальпроат в виде монотерапии, имели тяжелые врожденные пороки развития, что больше, чем риск тяжелых пороков развития, обнаруженный в общей популяции (около 2–3%).

Риск тяжелых врожденных пороков развития у детей, матери которых получали во время беременности противосудорожную комбинированную терапию, включающую вальпроат, выше, чем при противосудорожной комбинированной терапии без вальпроата.

Такой риск является дозозависимым при монотерапии вальпроатом, а имеющиеся данные позволяют предположить, что он также является дозозависимым при комбинированной терапии с вальпроатом. Однако пороговую дозу, ниже которой не существует никакого риска, установить невозможно.

Имеющиеся данные продемонстрировали увеличение частоты возникновения малых и тяжелых пороков развития. Наиболее часто наблюдаемыми пороками развития являются дефекты нервной трубки (примерно от 2 до 3%), лицевой дисморфизм, врожденная расщелина губы и неба, краниостеноз, пороки сердца, дефекты развития почечной и мочеполовой систем (в частности, гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевой кости), а также множественные аномалии, связанные с различными системами организма.

Воздействие вальпроата внутриутробно может также привести к ухудшению/потере слуха вследствие пороков развития уха и / или носа (побочный эффект) и / или прямого токсического воздействия на слух. Случаи описывают как одностороннюю, так и двустороннюю глухоту или нарушение слуха. Последствия не были сообщены для всех описанных случаев.

На момент получения результатов в большинстве случаев изменений не наблюдалось, выздоровления не наступало.

Внутриутробное влияние вальпроата может привести к порокам развития глаз (включая колобомы, микрофтальмы), о которых сообщалось в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

- Нарушения нервно-психического развития после внутриутробного воздействия вальпроатов

Исследования показали, что внутриутробное воздействие вальпроата увеличивает риск нарушений нервно-психического развития у детей. Риск нарушений нервно-психического развития (включая аутизм), по-видимому, зависит от дозы, когда вальпроат принимается в качестве монотерапии, но пороговая доза, ниже которой не существует риска, не может быть установлена на основе имеющихся данных.

При назначении вальпроата в составе комбинированной терапии совместно с другими противосудорожными препаратами во время беременности, риск нарушений нервно-психического развития у ребенка также значительно возрастает по сравнению с таковым в общей популяции или у матерей с эпилепсией, не получавшими терапию.

Период беременности, в течение которого имеется риск развития данных эффектов, неизвестен, и нельзя исключать возможность риска на протяжении всей беременности.

При назначении вальпроата в качестве монотерапии, исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию вальпроата во время внутриутробного развития, показывают, что до 30–40% детей испытывают задержки в раннем развитии, такие как более позднее появление речи и самостоятельной ходьбы, сниженные интеллектуальные способности, плохие языковые навыки (речь и понимание) и проблемы с памятью.

Коэффициент интеллекта (IQ), измеренный у детей школьного возраста (6 лет) с анамнезом воздействия вальпроата внутриутробно, составил в среднем на 7–10 пунктов

ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических средств. Хотя нельзя исключать роль отягощающих факторов, у детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутритрубно, есть доказательства того, что снижение IQ может быть независимым от IQ матери.

Данные о долгосрочных результатах ограничены.

Имеющиеся данные, полученные из популяционного исследования, свидетельствуют в пользу того, что дети, подвергшиеся внутритрубному воздействию вальпроата, демонстрируют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно трехкратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно пятикратное увеличение риска), по сравнению с общей популяцией.

Согласно ограниченным данным, полученным из другого популяционного исследования, у детей, подвергшихся внутритрубному воздействию вальпроата, чаще могут развиваться симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (увеличение риска приблизительно в 1,5 раза), по сравнению с общей популяцией.

Женщины с репродуктивным потенциалом

Препарат Депакин Хроносфера не следует применять у женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся. Если никакое другое лечение не представляется возможным, лечение препаратом Депакин Хроносфера можно начать только в том случае, если выполняются условия Программы по предупреждению беременности (см. раздел 4.4), в частности:

- пациентка не беременна (тест на беременность с использованием плазмы с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл отрицательный в начале лечения и через регулярные промежутки времени во время лечения);
- пациентка использует, по крайней мере, один эффективный метод контрацепции;
- пациентка проинформирована о рисках применения вальпроата во время беременности.

У женщин с репродуктивным потенциалом необходимо тщательно переоценивать соотношение пользы и риска через регулярные промежутки времени во время лечения (не реже 1 раза в год).

Эстрогенсодержащие препараты

Эстрогенсодержащие препараты, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциально к снижению эффективности вальпроата (см. разделы 4.4 и 4.5).

Если женщина планирует беременность

Если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен повторно оценить необходимость терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения использования контрацепции (см. раздел 4.4). Если переход не представляется возможным, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков применения вальпроата для будущего ребенка, чтобы обеспечить принятие ею обоснованного решения в отношении планирования семьи.

Применение добавок фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, который может развиваться во всех случаях беременности. Однако, имеющиеся доказательства не предполагают, что это предотвращает врожденные пороки развития или мальформации в результате воздействия вальпроата.

Беременные женщины

Вальпроат для лечения эпилепсии противопоказан при беременности, за исключением

случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. разделы 4.3 и 4.4). Если женщина, принимающая вальпроат, забеременела, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения.

Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус у матери вместе с гипоксией могут представлять собой риск смерти и для матери, и для плода.

Если, несмотря на известные риски применения вальпроата при беременности и после тщательного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных случаях беременная женщина должна получать вальпроат для лечения эпилепсии, то:

- необходимо назначать минимальную эффективную дозу;
- следует разделить суточную дозу вальпроата на несколько меньших доз для их приема в течение дня. Применение лекарственной формы пролонгированного высвобождения может оказаться предпочтительнее любых других лекарственных форм, во избежание высоких пиковых концентраций в плазме (см. раздел 4.2).

Всех пациенток, применяющих вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата:

- следует проводить специальный пренатальный мониторинг с целью выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других мальформаций.

До родов

До родов у матери должны быть проведены коагуляционные тесты, включая определение количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и времени свертывания крови (активированного частичного тромбопластинового времени: АЧТВ).

Риск у новорожденных

- Сообщалось о развитии очень редких случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроат при беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или обусловлен снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая может привести к летальному исходу. Однако, этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита фактора витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами ферментов. Нормальные результаты тестов гемостаза у матери не исключают нарушения гемостаза у новорожденных. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроат, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагуляционные тесты.

- Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в III триместре беременности.

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

- Синдром отмены (в частности, агитация, раздражительность, повышенная возбудимость, нервозность, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в III триместре беременности.

Постнатальный мониторинг/мониторинг детей

Необходимо осуществлять тщательный мониторинг нервно-психического развития детей, подвергшихся воздействию вальпроата во время беременности, и начать подходящее лечение как можно раньше, при необходимости.

Подростки и мужчины с репродуктивным потенциалом

Потенциальный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, которые получали лечение вальпроатом в течение 3 месяцев до зачатия

Ретроспективное обсервационное исследование, проведенное в 3 скандинавских странах, указывает на повышенный риск нарушений нервно-психического развития у детей (в возрасте от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, получавших монотерапию вальпроатом в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от мужчин, получавших монотерапию ламотриджином или леветирацетамом, с скорректированным отношением рисков (ОР) 1,50 (95% ДИ: 1,09–2,07). Скорректированный совокупный риск нарушений нервно-психического развития составлял от 4,0% до 5,6% в группе вальпроата по сравнению с 2,3–3,2% в комбинированной группе ламотриджина/леветирацетама. Количество пациентов, включенных в исследование, было недостаточным для изучения связи с конкретными подтипами нарушений нервно-психического развития.

Пределы исследования включали потенциальный искажающий фактор, связанный с показанием и различиями в продолжительности последующего наблюдения за группами воздействия. Среднее время последующего наблюдения у детей в группе вальпроата составляло от 5 до 9,2 лет по сравнению с от 4,8 до 6,6 лет у детей в группе ламотриджина/леветирацетама. Возможен повышенный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатом в течение 3 месяцев до зачатия, однако причинно-следственная связь с вальпроатом не подтверждена. Кроме того, в исследовании не оценивали риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, прекративших прием вальпроата в течение более 3 месяцев до зачатия (т. е. допускающих новый сперматогенез без воздействия вальпроата).

В качестве меры предосторожности врач, назначающий препарат, должен информировать подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом об этом потенциальном риске и обсудить с пациентом следующее:

- необходимость применения эффективных методов контрацепции во время лечения и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения, в том числе для их партнерш (см. раздел 4.4);
- недопустимость донорства спермы во время лечения вальпроатом и в течение как минимум 3 месяцев после прекращения лечения вальпроатом.

Лечение вальпроатом у подростков и мужчин с репродуктивным потенциалом, должно регулярно пересматриваться врачом, назначающим препарат, чтобы определить, остается ли вальпроат наиболее подходящим лечением. Для пациентов мужского пола, планирующих зачать ребенка, следует рассмотреть и обсудить с пациентами альтернативные варианты лечения. В каждом случае необходимо оценивать индивидуальные ситуации. При необходимости рекомендуется обратиться за консультацией к врачу, специализирующемуся в лечении эпилепсии.

Кормление грудью

Выведение вальпроата из организма с грудным молоком варьирует от 1 до 10% от содержания в сыворотке крови матери. Гематологические нарушения были выявлены у находившихся на грудном вскармливании новорожденных/ младенцев, матери которых получали вальпроат (см. раздел 4.8).

Должно быть принято решение или о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от лечения препаратом Депакин Хроносфера с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Аменорея, поликистоз яичников и повышение концентрации тестостерона были зарегистрированы у женщин, принимающих вальпроат (см. раздел 4.8). Применение вальпроата также может влиять на фертильность мужчин (в частности, в виде снижения подвижности сперматозоидов) (см. раздел 4.8). Расстройства фертильности в некоторых случаях обратимы, по крайней мере через 3 месяца после отмены лечения. Кроме того, в незначительном количестве случаев сообщалось, что значительное

снижение дозы может улучшить фертильность. Однако в иных случаях обратимость нарушений мужской фертильности неизвестна.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Пациентов, особенно тех, кто управляет транспортными средствами и механизмами, следует предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комбинированной противосудорожной терапии или комбинации препарата Депакин Хроносфера с другими препаратами, способными усиливать сонливость.

4.8 Нежелательные реакции

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных):

Очень часто

- тремор
- тошнота

Часто

- экстрапирамидные расстройства (может быть связано с атрофией головного мозга, обнаруженной по результатам нейровизуализации)
- ступор и судорожные приступы, иногда ведущие к переходящей коме (энцефалопатии) с регрессией при отмене лечения или снижении дозы (часто во время комбинированной терапии, особенно с фенобарбиталом или топираматом или после внезапного повышения доз вальпроата)
- седация, нарушения памяти, головная боль, нистагм, тошнота или головокружение
- потеря слуха
- нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа
- рвота
- нарушения со стороны десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастральной области
- диарея, которая может возникнуть в начале лечения, но, как правило, разрешается через несколько дней без отмены лечения
- недержание мочи
- временное и/или дозозависимое выпадение волос
- гипонатриемия
- кровотечение (см. разделы 4.4 и 4.8)
- увеличение массы тела (ввиду того, что увеличение массы тела представляет собой фактор риска развития синдрома поликистоза яичников, масса тела пациента должна тщательно контролироваться) (см. раздел 4.4)
- анемия, тромбоцитопения, дозозависимая тромбоцитопения, обычно выявляется систематически и без каких-либо клинических последствий; при бессимптомной тромбоцитопении, по возможности с учетом количества тромбоцитов и контроля заболевания, простое снижение дозы препарата обычно приводит к разрешению тромбоцитопении
- спутанность сознания, галлюцинации
- агрессивность, ажитация, расстройство внимания (главным образом у детей)
- поражение печени (см. раздел 4.4)
- нерегулярные менструации

Нечасто

- лейкопения, панцитопения

- кома, энцефалопатия, летаргия (иногда ведущие к преходящей коме (энцефалопатии)) с регрессией при отмене лечения или снижении дозы (часто во время комбинированной терапии, особенно с фенобарбиталом или топираматом или после внезапного повышения доз вальпроата)
- обратимый синдром Паркинсона (может быть связано с атрофией головного мозга, обнаруженной по результатам нейровизуализации), атаксия, парестезия
- плевральный выпот
- панкреатит, возможно с летальным исходом, требующий раннего прекращения лечения (см. раздел 4.4)
- почечная недостаточность
- ангионевротический отек, кожные реакции, нарушения роста волос (например, аномальная структура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос)
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение концентрации андрогенных гормонов)
- кожный васкулит, в основном лейкоцитокластический васкулит
- гипотермия, нетяжелая форма периферического отека
- аменорея
- снижение минеральной плотности кости, остеопения, остеопороз и переломы (при длительном лечении препаратом Депакин Хроносфера). Механизм действия препарата Депакин Хроносфера на костный метаболизм неизвестен.

Редко

- аплазия костного мозга или истинная эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз
- снижение, по крайней мере, одного фактора коагуляции, аномальные результаты тестов коагуляции (например, увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, повышение МНО) (см. разделы 4.4 и 4.6), дефицит витамина В8 (биотина)/дефицит биотинидазы
- диплопия
- когнитивные нарушения с бессимптомным и прогрессирующим началом (могут прогрессировать до полной деменции), которые могут быть обратимыми в течение нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения лечения (может быть связано с атрофией головного мозга, обнаруженной по результатам нейровизуализации)
- энурез, тубулоинтерстициальный нефрит
- синдром Фанкони
- гипотиреоз (см. раздел 4.6)
- гипераммониемия (изолированная и умеренная при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени, особенно при комбинированной терапии и не требует отмены препарата. Тем не менее, сообщалось о случаях гипераммониемии с неврологическими симптомами, которые могут перейти в кому и требуют проведения дополнительных анализов) (см. разделы 4.3 и 4.4)
- миелодиспластический синдром
- ожирение
- нарушения мужской фертильности (см. раздел 4.6)
- поликистоз яичников
- токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, полиморфная эритема, DRESS-синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями) или синдром лекарственной гиперчувствительности

- острая диссеминированная красная волчанка, рабдомиолиз (см. раздел 4.4)
- нарушение поведения, психомоторная гиперактивность, неспособность к обучению (главным образом у детей)

Неизвестно

- врожденные пороки развития и нарушения нервно-психического развития (см. разделы 4.4 и 4.6).
- гипокарнитинемия (см. разделы 4.3 и 4.4)
- приобретенная аномалия Пельгера – Хьюита с миелодиспластическим синдромом или без него.

Дети

Профиль безопасности вальпроата в педиатрической популяции сравним со взрослыми, но некоторые нежелательные реакции более серьезны или в основном наблюдаются в педиатрической популяции. Существует особый риск серьезного поражения печени у младенцев и детей младшего возраста, особенно в возрасте до 3 лет. Дети младшего возраста также подвержены особому риску панкреатита. Эти риски уменьшаются с возрастом (см. раздел 4.4). Психические расстройства, такие как агрессия, ажитация, нарушение внимания, аномальное поведение, психомоторная гиперактивность и нарушение обучаемости, в основном, наблюдаются в педиатрической популяции.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Клинические признаки массивной острой передозировки как правило включают кому, которая может быть более или менее глубокой, с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, нарушением дыхательной функции и метаболическим ацидозом, гипотензией и циркуляторным коллапсом/кардиоваскулярным шоком.

Описано несколько случаев внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга.

Лечение пациентов в стационаре включает следующее: промывание желудка, при наличии клинических показаний, поддержание эффективного диуреза, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжелых случаях, при необходимости, можно провести экстраренальный диализ.

Как правило, прогноз при такой передозировке благоприятный. Несмотря на это, зарегистрировано несколько случаев летального исхода.

Содержание натрия в лекарственных средствах, содержащих вальпроат, может привести к гипернатриемии в случае передозировки.

Лечение

В случае передозировки вальпроата и развития гипераммониемии показано внутривенное введение карнитина (для нормализации концентрации аммиака).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противозипептические препараты. Жирных кислот производные. Вальпроевая кислота

Код АТХ N03AG01

Механизм действия

Вальпроат действует преимущественно на центральную нервную систему.

Фармакодинамические эффекты

Противосудорожное действие вальпроата проявляется в отношении разнообразных типов приступов эпилепсии у человека.

Вальпроат обладает двумя типами противосудорожного действия: первый тип является непосредственным фармакологическим эффектом, связанным с концентрациями вальпроата в плазме и тканях головного мозга. Второй тип действия не прямой и, вероятно, связан с метаболитами вальпроата, находящимися в тканях головного мозга, либо же с изменениями нейротрансмиттеров или прямым воздействием на мембрану. Наиболее широко признанная гипотеза связана с концентрацией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая повышается после применения вальпроата.

Вальпроат снижает продолжительность промежуточной фазы сна с одновременным увеличением ее медленно-волнового компонента.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность в крови после перорального приема близка к 100%.

Для терапевтического эффекта обычно требуется минимальная концентрация в сыворотке крови 40–50 мг/л, колеблющаяся в пределах 40–100 мг/л. Если требуется более высокая плазменная концентрация, необходимо взвесить пользу и риск развития нежелательных реакций, особенно дозозависимых. Несмотря на это, при концентрации, сохраняющейся на уровнях выше 150 мг/л, дозу необходимо снизить. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается за 3–4 дня.

- Фармакокинетика вальпроата не зависит от приема пищи.

Распределение

Объем распределения большей частью ограничивается системным кровотоком и быстро обменивающимися внеклеточными жидкостями. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и в ткани головного мозга.

Вальпроат очень хорошо связывается с белками плазмы. Связывание с белками крови является дозозависимым и насыщаемым.

Переход через плаценту (см. раздел 4.6):

Вальпроат проникает через плацентарный барьер у животных и у людей:

- у животных вальпроат проникает через плаценту в аналогичных концентрациях, что и у людей,
- у людей – в нескольких публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных при родах. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине, представляющая таковую у плода, была такой же или немного выше, чем у матерей.

Биотрансформация

Основной путь метаболизма вальпроата – это глюкуронизация (~40%), в основном через УГТ1А6, УГТ1А9 и УГТ2В7.

Вальпроат не индуцирует ферменты, вовлеченные в метаболическую систему цитохрома P450, в отличие от большинства других противоэпилептических средств. Следовательно, он не ускоряет ни свою собственную деградацию, ни таковую других веществ, таких как эстроген-прогестагены и пероральные антикоагулянты.

Элиминация

Период полувыведения составляет 15–17 ч.

Линейность (нелинейность)

Линейная зависимость между дозой и плазменной концентрацией (общей и свободного вещества) более выражена.

Сравнение с лекарственной формой вальпроата немедленного высвобождения

При сравнении с лекарственной формой вальпроата немедленного высвобождения, для лекарственной формы пролонгированного высвобождения (препарат Депакин Хроносфера) при тех же самых дозах характерно:

- пролонгированное всасывание;
- идентичная биодоступность;
- пиковые концентрации в плазме достигаются примерно через 7 часов после приема препарата;
- более низкая общая пиковая концентрация и плазменная концентрация свободного вещества (C_{\max} ниже, примерно, на 25% с относительно стабильным плато через 4–14 часов после введения); этот эффект «сглаживания пиков» обеспечивает более постоянную и более равномерно распределенную концентрацию вальпроевой кислоты на протяжении 24-часового периода: после введения одной и той же дозы 2 раза в сутки амплитуда колебаний плазменных концентраций снижается наполовину;

Дети

Дети и подростки старше 10 лет имеют клиренс, аналогичный таковому у взрослых. У детей младше 10 лет системный клиренс зависит от возраста. У новорожденных и младенцев в возрасте до 2 месяцев клиренс вальпроата снижен по сравнению со взрослыми и является самым низким сразу после рождения. Обзор научной литературы показал, что период полувыведения вальпроата у младенцев в возрасте до двух месяцев значительно варьирует от 1 до 67 часов.

У детей в возрасте от 2 до 10 лет клиренс вальпроата на 50% выше, чем у взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показали, что воздействие вальпроата внутриутробно приводит к физическим и функциональным нарушениям в слуховых системах крыс и мышей.

Вальпроат *in vitro* не проявлял мутагенного воздействия в отношении бактерий или лимфомы мышей и не индуцировал активность репарации ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс. Однако *in vivo* были получены противоречивые результаты при использовании тератогенных доз в зависимости от способа применения. После перорального приема, преобладающего способа применения у людей, вальпроат не вызывал ни хромосомных aberrаций в костном мозге крыс, ни доминирующих летальных эффектов у мышей. Внутрибрюшинное введение вальпроата увеличивало разрывы цепей ДНК и хромосомные aberrации у грызунов. Кроме того, в опубликованных исследованиях сообщалось об увеличении обмена сестринских хроматид у пациентов с эпилепсией, подвергшихся воздействию вальпроата, по сравнению со здоровыми субъектами, не проходившими лечение. Однако при сравнении данных для пациентов с эпилепсией, получавших вальпроат, с данными для пациентов с эпилепсией, не проходивших терапию, были получены противоречивые результаты. Клиническое значение этих выводов относительно ДНК / хромосом неизвестно.

Доклинические данные традиционных исследований канцерогенности не выявляют особого риска для человека.

Репродуктивная токсичность

Вальпроат вызывал тератогенные эффекты (пороки развития многих систем органов) у мышей, крыс и кроликов.

Сообщалось о поведенческих аномалиях у потомства мышей и крыс первого поколения после внутриутробного воздействия. У мышей определенные изменения в поведении также наблюдались во 2-м и 3-м поколениях, хотя и менее выражены в 3-м поколении, после острого внутриутробного воздействия на первое поколение тератогенных доз вальпроата. Основные механизмы и клиническая значимость этих результатов неизвестны.

Согласно результатам исследований токсичности многократных доз, случаи дегенерации/атрофии ткани яичек или нарушения сперматогенеза и уменьшения массы яичек наблюдались у взрослых крыс и собак после назначения препарата внутрь в дозах 400 мг/кг массы тела/сутки и 150 мг/кг массы тела/сутки соответственно. Уровни отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), связанные с воздействием на яички, составляют 270 мг/кг массы тела/сутки у взрослых крыс и 90 мг/кг массы тела/сутки у взрослых собак. На основании экстраполяции значений AUC (площадь под кривой «концентрация – время») у крыс и собак, возможно, не существует предела безопасности для человека.

У молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только при дозах, превышающих максимальную переносимую дозу (от 240 мг/кг массы тела/сутки внутривенно или внутривенно) без связанных гистопатологических изменений. При применении переносимых доз (до 90 мг/кг массы тела/сутки) воздействия на мужские репродуктивные органы не отмечено. Исходя из этих данных, влияние на яички молодых животных не считалось более выраженным, чем у взрослых. Результат чувствительности яичек к воздействию вальпроатов для педиатрической популяции неизвестен.

В исследовании фертильности на крысах вальпроат в дозах до 350 мг/кг массы тела/сутки не влиял на репродуктивную функцию самцов. Однако мужское бесплодие было определено как нежелательная реакция у людей (см. разделы 4.6 и 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Парафин твердый

Глицерина дибегенат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 0.75 г препарата с дозировкой 250 мг или по 1.5 г препарата с дозировкой 500 мг помещают в пакетики.

30 или 50 пакетиков вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную коробку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования к утилизации отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Санофи Винтроп Индустрия

Адрес местонахождения: 82, проспект Распай, 94250, Жантий,

Тел.: +33(0)141247000

Адрес электронной почты: info.fr@sanofi.com

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, дом 100

Телефон: +7 (727) 355 85 05

e-mail: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№013589 (для дозировки 250 мг) РК-ЛС-5№013590 (для дозировки 500 мг)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 25 июня 2007

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 23 октября 2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.ndda.kz>

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Депакин Хроносфера, 100 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением.

Депакин Хроносфера, 250 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением.

Депакин Хроносфера, 500 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением.

Депакин Хроносфера, 750 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением.

Депакин Хроносфера, 1000 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: вальпроевая кислота и вальпроат натрия.

Депакин Хроносфера, 100 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

Каждый пакетик содержит 66,66 мг вальпроата натрия и 29,03 мг вальпроевой кислоты (всего в пересчете на вальпроат натрия – 100 мг).

Депакин Хроносфера, 250 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

Каждый пакетик содержит 166,76 мг вальпроата натрия и 72,61 мг вальпроевой кислоты (всего в пересчете на вальпроат натрия – 250 мг).

Депакин Хроносфера, 500 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

Каждый пакетик содержит 333,30 мг вальпроата натрия и 145,14 мг вальпроевой кислоты (всего в пересчете на вальпроат натрия – 500 мг).

Депакин Хроносфера, 750 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

Каждый пакетик содержит 500,06 мг вальпроата натрия и 217,75 мг вальпроевой кислоты (всего в пересчете на вальпроат натрия – 750 мг).

Депакин Хроносфера, 1000 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

Каждый пакетик содержит 666,60 мг натрия вальпроата и 290,27 мг вальпроевой кислоты (всего в пересчете на вальпроат натрия – 1000 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Гранулы с пролонгированным высвобождением.

Легко сыпучие без образования агломератов воскообразные микрогранулы почти белого или слегка желтоватого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые пациенты: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечение синдрома Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- лечение и профилактика биполярного аффективного расстройства.

Дети, начиная с 6-месячного возраста: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- лечение синдрома Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Депакин Хроносфера представляет собой лекарственную форму, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием.

Препарат Депакин Хроносфера представляет собой гранулы с пролонгированным высвобождением, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови, и, соответственно, более равномерное ее распределение в тканях в течение суток.

- Депакин Хроносфера, 100 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением применяются только у детей и младенцев.
- Депакин Хроносфера, 1000 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением применяются только у взрослых.

Режим дозирования

Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи.

Применение в 1 прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Маниакальные эпизоды при биполярном аффективном расстройстве

Доза подбирается и контролируется лечащим врачом индивидуально. Суточная доза

устанавливается с учетом возраста и массы тела пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярного аффективного расстройства находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза подбирается в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента.

Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эпилепсия

При монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 дней до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для детей (до 14 лет) - 30 мг/кг массы тела;
- для подростков 14-18 лет - 25 мг/кг массы тела;
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) - 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	Масса тела	Средняя суточная доза* (мг/сутки)
Грудные дети от 6 до 12 мес	7,5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7 до 14 лет	25-40 кг	750-1200 мг
Подростки от 14 лет	40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

*доза указана в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия.

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты проявляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Несмотря на то, что суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела

пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата подбирается, главным образом, на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению в случаях, когда эпилепсия не поддается контролю или имеются подозрения на развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности, дозозависимых, так как при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации, поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

При переходе с лекарственных форм препарата Депакин немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на препарат Депакин Хроносфера рекомендуется продолжать прием той же суточной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией

Следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и, при необходимости, уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом, на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (одновременно свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок при подборе дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты, принимавшие ранее другие противоэпилептические препараты

Для пациентов, ранее принимавших противоэпилептические препараты, перевод на терапию препаратом Депакин Хроносфера следует проводить постепенно, достигая

оптимальной дозы препарата приблизительно в течение 2-х недель. При этом сразу следует снижать дозу другого противосудорожного препарата, особенно фенобарбитала. Если необходимо отменить противосудорожный препарат, который принимался ранее, его отмена должна проводиться постепенно.

При необходимости назначения комбинированной терапии с вальпроевой кислотой, другие противосудорожные препараты следует добавлять к лечению постепенно (см. раздел 4.5.).

Так как другие противосудорожные препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противосудорожных препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов), снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

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

Лечение препаратом следует начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства. Препарат не следует применять у детей и подростков женского пола и женщин с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы 4.4. и 4.6.). При регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4. и 4.6.).

В исключительных случаях, когда вальпроевая кислота является единственным вариантом лечения женщин с эпилепсией во время беременности, предпочтительным является применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Суточную дозу препаратов, не имеющих лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, следует разделить на 2 разовые дозы.

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее, препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к снижению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов.

(см. раздел 4.5.).

Дети

Оценка эффективности применения препарата для лечения маниакальных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилась.

Способ применения

Внутрь, суточную дозу рекомендуется принимать предпочтительно во время приема пищи. Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема:

- необходимо насыпать на поверхность холодной (или комнатной температуры) мягкой пищи или напитка (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.);
- **нельзя** применять с горячей пищей или напитками (такими как супы, кофе, чай и т.д.);
- **нельзя** насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски;
- при приеме с жидкостью рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стеклу.

4.3. Противопоказания

- беременность при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- беременность при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства;
- женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- гиперчувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;

- установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, у детей младше 2-х лет (см. раздел 4.4.);
- пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел 4.4.);
- установленный первичный системный дефицит карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией (см. раздел 4.4.);
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- одновременное применение с мефлохином;
- одновременное применение с препаратами зверобоя продырявленного;
- детский возраст до 6 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- врожденные ферментопатии;
- угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечная недостаточность (требуется коррекция доз);
- гипопроteinемия (см. разделы 4.2. и 5.2.);
- одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (MAO), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты (АСК), непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно

изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты (см. раздел 4.5.);

- одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами;
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

Особые указания

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

Программа предотвращения беременности

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития (ННПР) у ребенка.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. раздел 4.6.);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.6.).

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности рисков тератогенного воздействия, а также рисков ННПР у ребенка;

- убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения;
- разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярного аффективного расстройства (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;
- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Пациенткам доступны образовательные материалы с соответствующими предупреждениями по применению вальпроевой кислоты у женщин с сохраненной детородной функцией, а также подробная информация о Программе предупреждения беременности, для того, чтобы помочь медицинским работникам и пациентам избежать воздействия вальпроевой кислоты во время беременности. Всем женщинам с сохраненной детородной функцией, применяющим вальпроевую кислоту, доступны брошюра для пациенток и карта пациента.
- Ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках следует использовать в начале лечения вальпроевой кислотой и во время каждого ежегодного визита к врачу, а также, когда женщина планирует беременность или узнала о своей беременности. Врачам доступно Руководство для специалистов здравоохранения с информацией о рисках применения вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и беременных женщин.

Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Пациенткам рекомендуется не прекращать применение вальпроевой кислоты и незамедлительно обратиться к врачу в случае планирования беременности или подозрения на беременность.

Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациентки детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и ННПР у ребенка, включая величину этих рисков для детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислотой.
- у пациенток, у которых наступило менархе, лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

Тест на беременность

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

Методы контрацепции

Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надежные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения.

Пациенткам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты

также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надежного метода контрацепции.

Необходимо использовать, по крайней мере, один надежный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией (используя Ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках), при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

Планирование беременности

При наличии эпилепсии у женщины, которая планирует беременность, специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен пересмотреть терапию вальпроевой кислотой и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.6.). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

При наличии биполярного аффективного расстройства у женщины, которая планирует беременность, необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения биполярного аффективного расстройства. Лечение вальпроевой кислотой следует прекратить перед зачатием и до прекращения применения средств контрацепции. При необходимости следует рассмотреть возможность применения альтернативных вариантов лечения.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Все пациентки, которые применяют вальпроевую кислоту во время беременности, и их партнеры должны обратиться к врачу, для оценки воздействия препарата и получения рекомендаций относительно выявленной беременности.

Медицинский работник должен убедиться, что:

- пациентки понимают все описанные выше риски;
- пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться в лечащему врачу при планировании беременности.

Применение препаратов вальпроевой кислоты у пациентов мужского пола с репродуктивным потенциалом

Данные ретроспективного наблюдательного исследования указывают на повышенный риск ННПР у детей, рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение препаратами вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от пациентов мужского пола, получавших лечение ламотриджином или леветирацетамом.

Несмотря на ограничения исследования, в качестве меры предосторожности врач, назначающий препараты вальпроевой кислоты, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске. Врачам, назначающим препараты вальпроевой кислоты, следует обсудить с пациентом необходимость применения эффективных методов контрацепции, в том числе для партнерши, во время применения препаратов вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Риск для детей, рожденных от пациентов мужского пола, прекративших прием препаратов вальпроевой кислоты по крайней мере за 3 месяца до зачатия (т. е. при возможности нового сперматогенеза без воздействия вальпроевой кислоты), неизвестен.

Пациентов мужского пола также следует проинформировать о следующих действиях:

- не следует быть донором спермы во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения препаратами вальпроевой кислоты;
- если мужчина планирует зачать ребенка, необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы обсудить альтернативные варианты лечения еще до момента прекращения контрацепции;
- мужчина и его партнерша должны проконсультироваться с лечащим врачом в случае беременности, если партнер принимал препараты вальпроевой кислоты в течение 3 месяцев до зачатия.

Пациентов мужского пола также следует проинформировать о необходимости регулярного (не реже одного раза в год) посещения специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии

или биполярного расстройства (для оценки терапии). Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты вальпроевой кислоты терапией выбора. Во время этого визита специалист должен убедиться, что пациент осознал риски и понимает меры предосторожности, необходимые при приеме вальпроевой кислоты (используя Ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках для мужчин с репродуктивным потенциалом, получающих лечение препаратами вальпроевой кислоты). Обучающие материалы доступны для медицинских работников и пациентов мужского пола. Всем мужчинам с репродуктивным потенциалом, принимающим препараты вальпроевой кислоты, рекомендуется ознакомиться с брошюрой для пациента.

Контроль функции печени

Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов в группе риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо провести более тщательное исследование биологических показателей, включая протромбиновый индекс. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости повторное клиническое и лабораторное обследование.

Контроль времени кровотечения и количества форменных элементов в периферической крови

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

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противосудорожных препаратов, дети младше 3-х лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических заболеваний (включая митохондриальные нарушения, такие как дефицит карнитина, нарушения карбамидного цикла (цикла мочевины), мутации ядерного гена, кодирующего

митохондриальный фермент γ -полимераза (POLG)) или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После 3-х лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Подозрение на поражение печени

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение пациентов. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска (см. раздел 4.5.). Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

В очень редких случаях сообщалось о тяжелых формах панкреатита у детей и взрослых (иногда с летальным исходом), которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до летального исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

При возникновении сильной боли в области живота, тошноты, рвоты и/или анорексии пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять клинические симптомы митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты была связана более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени летальных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с наличием в семейном анамнезе таких заболеваний или симптомами, указывающими на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ -полимеразы (POLG) (см. раздел 4.3.).

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины) и риск развития гипераммониемии

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение

вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел 4.3.).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при наличии в семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см. раздел 4.3.).

Риск развития гипокарнитинемии

Применение вальпроевой кислоты может инициировать возникновение или ухудшать симптомы гипокарнитинемии, что может привести к развитию гипераммониемии и, как следствие, гипераммониемической энцефалопатии. Другие симптомы, такие как гепатотоксичность, гипокетотическая гипогликемия, миопатия, кардиомиопатия, рабдомиолиз, синдром Фанкони, наблюдались, в основном, у пациентов с факторами риска развития гипокарнитинемии или ранее существовавшей гипокарнитинемией. Вальпроевая кислота может снижать концентрации карнитина в крови и тканях, что приводит к нарушению митохондриального метаболизма, включая митохондриальный цикл мочевины. Риск развития симптоматической гипокарнитинемии при лечении вальпроевой кислотой повышен при:

- метаболических нарушениях, включая митохондриальные нарушения, связанные с карнитином;
- нарушениях поступления карнитина с пищей;
- возрасте младше 10 лет;
- одновременном применении препаратов, конъюгированных с пивалатом, или других противосудорожных средств.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах гипераммониемии, таких как атаксия, нарушение сознания, рвота, для проведения дальнейшего обследования. При появлении симптомов гипокарнитинемии следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Применение вальпроевой кислоты у пациентов с установленным первичным системным дефицитом карнитина и скорректированной гипокарнитинемией возможно только в том случае, если польза терапии вальпроевой кислотой превышает риск для этих пациентов и

отсутствует альтернативная терапия. У этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет рецидива гипокарнитинемии.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. У таких пациентов следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Дети (информация относится к лекарственным формам препарата, которые могут принимать дети младше 3-х лет)

У детей младше 3-х лет при необходимости применения препарата, рекомендуется применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратами вальпроевой кислоты нарушения функции иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от их применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске увеличения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном, соблюдение диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в

сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5.).

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток суицида на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен.

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

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов вместо улучшения наблюдалось обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел 4.8.).

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел 4.4. подраздел «С осторожностью» и раздел 4.5.).

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Другие особые указания

Инертная матрица препарата (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится кишечником.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного катаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и при необходимости определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом,

особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

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

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о развитии клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии, с соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат

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

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид

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

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50 % (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая *фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин*) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

Фелбамат

При одновременном применении с вальпроевой кислотой клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и самостоятельно способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты возможно развитие эпилептического приступа.

Препараты зверобоя продырявленного

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

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

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)

При одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Возможно увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с развитием судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин

Может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты.

Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир)

Снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Колестирамин

Может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном приеме.

Эстрогенсодержащие препараты

Препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее

эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Метамизол

При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность (контроль эпилептических приступов или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Метотрексат

В некоторых случаях после применения метотрексата описано значительное снижение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови и возникновение судорог. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать клинический ответ (контроль судорог или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Другие взаимодействия

Риск поражения печени

Следует избегать одновременного применения препарата Депакин Хроносфера и салицилатов у детей в возрасте до 3 лет из-за риска гепатотоксичности (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение вальпроевой кислоты и нескольких противосудорожных препаратов повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста (см. раздел 4.4.).

В ходе клинических исследований среди пациентов всех возрастов, получавших одновременно каннабидиол в дозах 10-25 мг/кг и вальпроат, у 19% пациентов было зарегистрировано повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы. При одновременном применении вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью, включая каннабидиол, следует вести надлежащее наблюдение за функцией печени, и в случае значительных отклонений показателей печени от нормы рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии (см. раздел 4.4.).

Топирамат или ацетазоламид

Развитие энцефалопатии и/или гипераммониемии может быть связано с одновременным применением вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Пивалат-конъюгированные средства

Одновременное применение вальпроевой кислоты и пивалат-конъюгированных лекарственных средств, снижающих концентрацию карнитина (таких как цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам и пивампициллин), может приводить к развитию гипокарнитинемии. Одновременное применение этих препаратов с вальпроевой кислотой не рекомендуется. Пациенты, у которых нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов гипокарнитинемии.

Кветиапин

При одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении.

Этанол и другие потенциально гепатотоксические препараты

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

В единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.

Миелотоксические лекарственные препараты

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Лечение эпилепсии

- Вальпроевая кислота противопоказана во время беременности, за исключением случаев отсутствия соответствующего альтернативного лечения.
- Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с детородным потенциалом, кроме случаев, когда соблюдаются условия Программы по предупреждению беременности.

Лечение биполярного расстройства

- Вальпроевая кислота противопоказана во время беременности.

- Вальпроевая кислота противопоказана женщинам с детородным потенциалом, кроме случаев, когда соблюдаются условия Программы по предупреждению беременности.

Беременность

Тератогенность, врожденные пороки и ННПР у детей, рожденных от матерей, получавших лечение вальпроевой кислотой, и мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

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

Риск, связанный с применением препарата во время беременности

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

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

Тератогенность и врожденные пороки развития при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

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

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что приблизительно у 11% детей, родившихся у матерей с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, наблюдались тяжелые врожденные пороки развития. Это больше, чем риск появления тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции (около 2-3%). Риск тяжелых врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия комбинированной противоэпилептической терапии, включая вальпроевую кислоту, выше, чем при

комбинированной противоэпилептической терапии, не включающей вальпроевую кислоту. При монотерапии вальпроевой кислотой этот риск является дозозависимым, а имеющиеся данные предполагают, что при комбинированной противоэпилептической терапии с вальпроевой кислотой он также остается дозозависимым. Однако невозможно установить пороговую дозу, ниже которой риск отсутствует.

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев малых или тяжелых врожденных пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, дисморфизм лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса) и множественные аномалии различных систем организма. Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект), и/или прямого токсического действия на органы слуха. Описаны случаи развития односторонней и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Исходы известны не для всех случаев. Статус большинства случаев с известным исходом - отсутствие выздоровления. Рекомендуется проводить мониторинг признаков и симптомов, связанных с ототоксичностью.

Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может приводить к порокам развития глаз (включая колобому, микрофтальм). Они были зарегистрированы в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут оказывать влияние на зрение.

ННПР у детей при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на нервно-психическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. Риск ННПР (включая аутизм), по-видимому, является дозозависимым, когда вальпроевая кислота применяется в виде монотерапии, но пороговую дозу, ниже которой такой риск отсутствует, установить не представляется возможным. Если вальпроевая кислота назначается в комбинированной терапии с другими противоэпилептическими препаратами во время беременности, риски ННПР у детей также значительно повышаются по сравнению с такими рисками у детей из общей популяции или рожденных от матерей с эпилепсией, не получавших лечение. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не может быть исключен во время всей беременности.

При назначении вальпроевой кислоты в виде монотерапии результаты исследований детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как

задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

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

Имеются данные, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно 3-кратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно 5-кратное увеличение риска), по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

Имеются данные, полученные на основании результатов исследования, проведенного с использованием реестров пациентов Дании, свидетельствующие, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется приблизительно в 1,5 раза большая вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

У женщин как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты связаны с неблагоприятным исходом беременности. Доступные данные показали повышенный риск тяжелых врожденных пороков развития и ННПР как при монотерапии вальпроевой кислотой, так и при комбинированной противоэпилептической терапии, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроевую кислоту.

Риск для детей, рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение вальпроевой кислотой

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования электронных медицинских карт, проведенного в трех странах Северной Европы, свидетельствуют о повышенном риске ННПР у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от пациентов мужского пола, получавших

лечение вальпроевой кислотой в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от отцов, получавших ламотриджин или леветирацетам.

Скорректированный совокупный риск ННПР варьировал от 4,0 до 5,6 % в группе терапии вальпроевой кислоты по сравнению с 2,3–3,2 % в группе монотерапии ламотриджином/леветирацетамом. Согласно результатам мета-анализа наборов данных, суммарное скорректированное отношение рисков (ОР) ННПР составило 1,50 (95 % ДИ: 1,09–2,07).

Из-за ограничений исследования невозможно определить, какой из изученных подтипов ННПР (нарушение аутистического спектра, умственная отсталость, нарушение общения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, двигательные расстройства) способствует общему повышению риска ННПР. Следует не реже одного раза в год обсуждать с пациентами мужского пола с репродуктивным потенциалом альтернативные варианты лечения и необходимость эффективной контрацепции во время применения вальпроевой кислоты и в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее, препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения или возможности прекращения применения препарата должен решаться до начала его применения или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат, планирует беременность (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Планирование беременности

При наличии эпилепсии у женщины, которая планирует беременность, специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии, должен пересмотреть терапию вальпроевой кислотой и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.4.). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

При наличии биполярного аффективного расстройства у женщины, которая планирует беременность, необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения биполярного аффективного расстройства. Лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено перед зачатием и до прекращения контрацепции (см. раздел 4.4.). При необходимости следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Беременные женщины

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

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

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

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

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

- при показании «биполярное аффективное расстройство» лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено;
- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения «польза – риск». Если после переоценки соотношения «польза – риск» лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения по сравнению с другими лекарственными формами;
- по возможности, еще до наступления беременности, дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в

отношении врожденных пороков развития, формирующихся под воздействием вальпроевой кислоты;

- все пациентки, которые применяют вальпроевую кислоту во время беременности, и их партнеры должны обратиться к врачу, для оценки воздействия препарата и получения рекомендаций относительно выявленной беременности. Следует проводить постоянную (в том числе в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных

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

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

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

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

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

Лактация

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

Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приеме препарата, однако, при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, в особенности,

вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.8.). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел 4.8.). В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противоэпилептическим препаратом или отменена, или суточная доза была снижена, сообщалось об обратимости снижения мужской фертильности; также отмечались успешные зачатия.

Согласно результатам исследований субхронической и хронической токсичности, случаи дегенерации/атрофии ткани яичек или нарушения сперматогенеза и уменьшения массы яичек наблюдались у взрослых крыс и собак после назначения препарата внутрь в дозах 400 мг/кг/сут и 150 мг/кг/сут соответственно (максимальная доза, при которой не возникает существенного повышения частоты возникновения побочных эффектов или их тяжести (NOAEL) составляет 270 мг/кг/сут у взрослых крыс и 90 мг/кг/сут у взрослых собак).

В исследовании фертильности на крысах применение вальпроата в дозах до 350 мг/кг/сут не оказывало воздействия на репродуктивную функцию самцов.

Среди молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только у самцов, которым были назначены дозы, превышающие максимальную переносимую дозу (начиная с дозы 240 мг/кг/сут - интраперитонеально или внутривенно), при этом гистопатологических изменений выявлено не было.

У самцов при применении переносимых доз не было выявлено побочных эффектов, связанных с репродуктивными органами (дозы до 90 мг/кг/сут). Значимость результатов оценки изменений в тканях яичек для детской популяции неизвестна.

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

Вождение и управление транспортными средствами противопоказано.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

редко: миелодиспластический синдром.

частота неизвестна: приобретенная аномалия Пельгера — Хьюэта.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

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

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

редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертывания крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [Международного нормализованного отношения]) (см. разделы 4.4. и 4.6.).

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Эндокринные нарушения:

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

редко: гипотиреоз (см. раздел 4.6.).

Нарушения метаболизма и питания:

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

редко: гипераммониемия* (см. раздел 4.4.), ожирение;

частота неизвестна: гипокарнитинемия.

*могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел 4.4.).

Психические нарушения:

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: тремор;

часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение;

нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог (см. раздел 4.4.);

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

частота неизвестна: седация.

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

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны сосудов:

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

нечасто: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто: тошнота;

часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но,

как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды;

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто: поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях – с летальным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

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

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

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

Нарушения со стороны стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты содержащие вальпроевую кислоту. Механизм воздействия препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, на метаболизм костной ткани не установлен;

редко: системная красная волчанка (см. раздел 4.4.), рабдомиолиз (см. раздел подраздел «С осторожностью» раздела 4.4.).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: непроизвольное мочеиспускание;

нечасто: почечная недостаточность;

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто: дисменорея;

нечасто: аменорея;

редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников;

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

Врожденные, семейные и генетические нарушения: тератогенный риск (см. раздел 4.6.).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Дети

Профиль безопасности вальпроевой кислоты при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, но некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей, либо степень их проявления более тяжелая в сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3-х лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, ажитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения
адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

адрес: г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

тел.: +7 (7172)78-98-28

адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Описывают случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата. Для

уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия. В случае развития гипераммониемии, показано внутривенное введение карнитина (для нормализации уровня аммиака).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01.

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность в отношении различных типов эпилепсий.

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

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Максимальная концентрация (C_{max}) вальпроевой кислоты в плазме крови после приема внутрь препарата Депакин Хроносфера достигается приблизительно через 7 ч.

По сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, эквивалентные дозы препарата Депакин Хроносфера характеризуются более длительной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более линейной корреляцией между дозами и плазменной концентрацией вальпроевой кислоты (общей концентрации и концентрации свободной фракции). Кроме этого, C_{max} и максимальная плазменная концентрация свободной фракции вальпроевой кислоты являются более низкими (снижение составляет около 25 %), но при этом имеется относительно более стабильная фаза плато плазменных концентраций от 4 до 14 ч после приема, величина колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин Хроносфера по сравнению с лекарственной формой,

покрытой кишечнорастворимой оболочкой, уменьшается вдвое в результате чего вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток.

При курсовом приеме препарата равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой дозы препарата в течение суток). При сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела, у пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела. В связи с уменьшением величины колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин Хроносфера вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток по сравнению с лекарственной формой вальпроевой кислоты с немедленным высвобождением.

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

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

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в цереброспинальной жидкости составляет 10 % от соответствующей концентрации в сыворотке крови, то есть близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

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

Биотрансформация

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

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

Элиминация

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.

При применении вальпроевой кислоты в монотерапии период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12-17 ч. При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами.

$T_{1/2}$ у детей старше 2-х месяцев близок к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5-10 %).

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

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

На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2-10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50% больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов.

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозировке, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой

кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может привести к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Плацентарный барьер

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Вальпроат не оказывал мутагенного действия на бактерии (тест Эймса) или клетки лимфомы мыши L5178Y в локусе тимидинкиназы (исследование клеток лимфомы мышей), а также не индуцировал репарацию ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс. При применении внутрь вальпроат не вызывал хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс или доминантных летальных мутаций у мышей. Однако в научной литературе описано повышение частоты повреждения ДНК и хромосом (разрывы нитей ДНК, хромосомные aberrации или микроядра) у грызунов при внутрибрюшинном введении вальпроата. Однако значимость этих результатов (полученных при внутрибрюшинном введении) остается неясной.

У пациентов, получавших лечение вальпроатом, наблюдалось статистически значимое повышение частоты сестринского хроматидного обмена (СХО) по сравнению со здоровыми участниками, не получавшими такого лечения. Однако данные могут быть ненадежными ввиду искажающих факторов. В двух опубликованных исследованиях по сравнению частоты СХО у пациентов с эпилепсией, получавших лечение вальпроатом, и пациентов с эпилепсией, не получавших такого лечения, были достигнуты противоречащие друг другу результаты. Биологическое значение повышения частоты СХО до сих пор до конца не изучено.

Канцерогенность

Были проведены испытания на мышах и крысах длительностью 2 года, в ходе которых животные получали вальпроат внутрь в дозах приблизительно 80 и 160 мг/кг/сут (указанные дозы являются максимальными переносимыми дозами для данных видов, однако они все же ниже максимальной рекомендуемой дозы для человека, рассчитанной на основании площади поверхности тела). У самцов крыс были зарегистрированы случаи развития подкожной фибросаркомы, у самцов мышей — случаи развития гепатоцеллюлярной

карциномы и бронхоальвеолярной аденомы. Частота развития данных новообразований была незначительно выше, чем в параллельных контрольных группах и сопоставима с частотой развития по данным реестра.

Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и развитие

Тератогенные эффекты (множественные пороки развития органов плода) были зарегистрированы у мышей, крыс и кроликов.

В опубликованных литературных источниках, нарушения поведения также были выявлены у потомков первого поколения мышей и крыс после внутриутробного воздействия на них клинически значимых доз вальпроата. У мышей, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата, нарушения поведения также сохранялись во втором и в третьем поколениях, хотя в третьем поколении они были менее выраженными. Актуальность этих данных для человека неизвестна. Согласно результатам исследований субхронической и хронической токсичности, случаи дегенерации/атрофии ткани яичек или нарушения сперматогенеза и уменьшения массы яичек наблюдались у взрослых крыс и собак после назначения препарата внутрь в дозах 1250 мг/кг/сут и 150 мг/кг/сут соответственно.

В исследовании фертильности на крысах применение вальпроата в дозах до 350 мг/кг/сут не оказывало воздействия на репродуктивную функцию самцов.

Среди молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только у самцов, которым были назначены дозы, превышающие максимальную переносимую дозу (начиная с дозы 240 мг/кг/сут - внутрибрюшинно или внутривенно), при этом гистопатологических изменений выявлено не было.

У самцов при применении переносимых доз не было выявлено побочных эффектов, связанных с репродуктивными органами (дозы до 90 мг/кг/сут). Значимость результатов оценки изменений в тканях яичек для детской популяции неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Парафин твердый

Глицерола дибегенат

Кремния диоксид коллоидный водный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Депакин Хроносфера, 100 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

По 100 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Депакин Хроносфера, 250 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

По 250 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Депакин Хроносфера, 500 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

По 500 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Депакин Хроносфера, 750 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

По 750 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Депакин Хроносфера, 1000 мг, гранулы с пролонгированным высвобождением

По 1000 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Санofi Винтроп Индустрия

адрес: 82 авеню Распай 94250 Жантийи

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санofi Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Беларусь

ООО «Свикс Биофарма»

адрес: 220004 Минск, ул. Димитрова, д. 5, офис 5/40

тел.: +375-17-329-0770

адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

адрес: 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

тел.: +7 (727) 339 17 90

адрес электронной почты: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003048)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 августа 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Депакин Хроносфера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>

ТІЛІГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ

(на _____ листах)
ПАРАК / ЛИСТОВ _____
КҮНІ / ДАТА _____ 21.05.25

