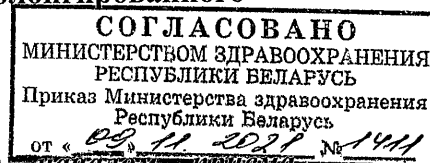


▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к сотрудникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых, нежелательных реакциях.

Листок-вкладыш – информация для пациента **5457 - 2020**  
**ДЕПАКИН® ХРОНО / DEPAKINE® CHRONO**, таблетки пролонгированного

действия, покрытые оболочкой, делимые  
(вальпроевая кислота / valproic acid)



*Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш перед началом приема лекарственного препарата. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его снова. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен лично Вам, поэтому не следует передавать его другим лицам. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.*

## СОДЕРЖАНИЕ ЛИСТКА-ВКЛАДЫША

1. Что из себя представляет препарат Депакин® Хроно, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед применением препарата Депакин® Хроно.
3. Применение препарата Депакин® Хроно.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Депакин® Хроно.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

### 1. ЧТО ИЗ СЕБЯ ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРЕПАРАТ ДЕПАКИН® ХРОНО И ДЛЯ ЧЕГО ЕГО ПРИМЕНЯЮТ

Торговое название препарата: Депакин® Хроно / Depakine® Chrono

Фармакотерапевтическая группа

Код АТХ: N03AG01. Противозепилептическое средство, производное жирных кислот.

**Показания к применению**

*Этот препарат показан для лечения различных форм эпилепсии и приступов судорог различного типа.*

*У взрослых*

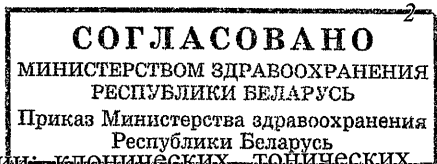
В качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими средствами:

- для лечения генерализованной формы эпилепсии: клонических, тонических, тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических приступов и синдрома Леннокса-Гасто;
- для лечения парциальной эпилепсии: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

Лечение маниакальных эпизодов, поддерживающая и профилактическая терапия биполярных расстройств у пациентов, у которых терапия препаратами лития не дала положительного эффекта, а также у пациентов с непереносимостью препаратов лития.

*У детей*

В качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими



средствами:

- для лечения генерализованной формы эпилепсии: ~~клонических, тонических,~~ тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических приступов, синдрома Леннокса-Гасто;
- для лечения парциальной эпилепсии: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

## 2. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ДЕПАКИН® ХРОНО

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата в анамнезе.
- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Тяжёлая форма гепатита у пациента или членов его семьи, особенно вызванная лекарственными препаратами.
- Печёночная порфирия.
- Комбинация со зверобоем (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).
- Пациенты с диагностированными митохондриальными заболеваниями, вызванными мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент  $\gamma$ -полимеразу (POLG; например, синдром Альперса-Гуттенлохера) и дети младше двух лет с подозрением на наличие POLG-ассоциированного заболевания.
- Пациенты, имеющие нарушения цикла образования мочевины.
- При беременности для лечения эпилепсии, за исключением ситуаций, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).
- При беременности для лечения биполярного расстройства (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).
- У женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

### Особые указания и меры предосторожности при применении

#### Особые указания

#### Программа Предотвращения Беременности

Программа Предотвращения Беременности согласовывается Национальным уполномоченным органом.

Вальпроат обладает высоким тератогенным потенциалом, и дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, имеют высокий риск развития врожденных пороков развития и нарушений умственного и физического развития (см. Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

Депакин Хроно противопоказан в следующих ситуациях:

- При беременности для лечения эпилепсии, за исключением ситуаций, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. Особые указания и меры

предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

- При беременности для лечения биполярного расстройства (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).
- У женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

Условия Программы Предотвращения Беременности:

Врач, назначающий препарат, должен обеспечить следующее:

- Индивидуальные обстоятельства оцениваются в каждом случае и обсуждаются с пациенткой. Это должно гарантировать участие пациентки и понимание терапевтических возможностей вместе с рисками и мерами, необходимыми для снижения рисков.
- Возможность наступления беременности оценивается у всех пациентов женского пола.
- Пациентка понимает и осознаёт риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, включая серьезность этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов.
- Пациентка понимает необходимость проведения тестирования на беременность до начала лечения и во время лечения, если необходимо.
- Пациентке проведена консультация по методам контрацепции, и она согласна применять эффективный метод контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами (см. подраздел *Контрацепция* этого раздела).
- Пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) контроля лечения специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии.
- Пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом, до планирования беременности, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия, и до того, как контрацепция будет прекращена.
- Пациентка понимает необходимость срочной консультации со своим врачом в случае наступления беременности.
- Пациентка получила «Брошюру пациента».
- Пациентка признает, что понимает опасности и необходимые меры предосторожности, связанные с использованием вальпроата (Ежегодно заполняемая форма ознакомления с рисками).

Эти условия также применимы к женщинам, которые в настоящее время сексуально неактивны, за исключением случаев, когда врач, назначающий вальпроаты, установил веские аргументы, указывающие на отсутствие риска наступления беременности.

Фармацевт или другой специалист в области здравоохранения должен обеспечить следующее:

- Карта пациента предоставляется в каждом случае при назначении или отпуске вальпроата по рецепту, и пациенты понимают ее содержание.
- Пациентам рекомендуется не прекращать лечение вальпроатами и немедленно обратиться к специалисту в случае планируемой или подозреваемой беременности.

Девочки:

- Врачи, назначающие препарат, должны убедиться, что родители/опекуны девочек понимают необходимость обращения к специалисту при появлении первой менструации у девочек, принимающих вальпроаты.
- Врач, назначающий препарат, должен убедиться, что родителям/опекунам девочек,

при появлении первой менструации, была предоставлена исчерпывающая информация о рисках врожденных пороков развития и расстройств развития нервной системы, в том числе о величине этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно.

- Врач, назначающий препарат, должен проводить ежегодную переоценку необходимости в терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения у девочек, при появлении первой менструации. Если вальпроат является единственным подходящим лечением, следует обсудить необходимость использования эффективной контрацепции и всех других условий Программы Предупреждения Беременности. Специалист должен приложить все усилия для перехода девочек на альтернативное лечение до достижения совершеннолетия.

#### Тест на беременность

Беременность должна быть исключена до начала лечения вальпроатом. Лечение вальпроатом не должно начинаться у женщин детородного возраста без отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основе анализа плазмы крови), подтвержденного врачом, чтобы исключить непреднамеренное использование вальпроатов при беременности.

#### Контрацепция

Женщины детородного возраста, которым назначают вальпроат, должны использовать эффективную контрацепцию, без прерывания в течение всего периода лечения вальпроатом. Пациенткам должна быть предоставлена исчерпывающая информация по предупреждению беременности и их следует направлять на консультирование по вопросам контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать, по меньшей мере, один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплантат) или две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции с участием пациента в ходе обсуждения, чтобы гарантировать ее участие и соблюдение выбранных мер. Даже если у пациентки аменорея, она должна следовать всем советам по эффективной контрацепции.

#### Ежегодные пересмотры лечения специалистом

Специалист должен по крайней мере ежегодно проверять, является ли вальпроат наиболее подходящим лечением для пациента. Специалист должен обсудить ежегодный лист ознакомления с рисками, в начале приема и в ходе каждого ежегодного пересмотра и убедиться, что пациент понял его содержание.

#### Планирование беременности

Если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен переоценить терапию вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения контрацепции (см. Фертильность, беременность и грудное вскармливание). Если смена терапии невозможна, женщина должна получить дополнительное консультирование относительно рисков внутриутробного воздействия вальпроатов для будущего ребенка, чтобы способствовать принятию осознанного решения в отношении планирования семьи.

#### В случае беременности

Если женщина, применяющая вальпроат, забеременела, ей необходимо немедленно обратиться к специалисту для переоценки лечения вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты. Беременных пациенток, принимающих вальпроат, и их партнеров следует направлять к врачу-генетику для оценки и консультирования в

отношении беременности (см. Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

#### Образовательные материалы

Чтобы помочь медицинским работникам и пациентам избежать воздействия вальпроата во время беременности, владелец регистрационного удостоверения предоставил учебные материалы, чтобы напомнить о предупреждениях и предоставить рекомендации относительно использования вальпроата у женщин детородного возраста и детали Программы Предупреждения Беременности. Руководство пациента и карту пациента следует предоставить всем женщинам детородного возраста, которые используют вальпроат.

Форма ознакомления с рисками должна использоваться во время начала лечения и в ходе каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатом специалистом, а также при планировании беременности или в случае беременности женщины.

#### Усиление судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при использовании вальпроата у некоторых пациентов вместо облегчения симптомов частота и тяжесть судорог могут усиливаться (вплоть до эпилептического статуса) или могут появляться новые типы судорог. В случае усиления судорог пациенту рекомендуется немедленно обратиться к врачу (см. Нежелательные реакции).

Эти судороги следует отличить от тех, которые могут произойти из-за изменений в одновременно проводимом противоэпилептическом лечении или в связи с фармакокинетическими взаимодействиями (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия), в связи с токсичностью (заболевания печени или энцефалопатия) (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Нежелательные реакции) или в связи с передозировкой.

Ввиду того, что в организме лекарственный препарат преобразуется в вальпроевую кислоту, его не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, подвергающимися такой же биотрансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например, вальпроат семинария, вальпромид).

#### Поражения печени

##### Условия развития

Зарегистрированы очень редкие сообщения о тяжёлых, а иногда летальных поражениях печени. Риск наиболее высок среди младенцев и детей младше 3 лет, страдающих тяжёлой формой эпилепсии, в особенности, эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга, умственной отсталостью и (или) врождённым нарушением метаболизма либо дегенеративным заболеванием. В возрасте старше 3 лет частота поражения значительно ниже и с возрастом постепенно снижается.

В подавляющем большинстве случаев такое поражение печени наблюдается в первые 6 месяцев лечения, период наибольшего риска: 2-12 недели, и, как правило, в случае комплексной противоэпилептической терапии.

##### Ранние признаки

Ранняя диагностика основана на клинической картине заболевания. В частности, следует обращать внимание на два типа симптомов, которые могут предшествовать развитию желтухи, особенно у больных группы риска (см. Условия развития):

- общие, внезапно появляющиеся симптомы, такие как общая слабость или повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, заторможенность, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе.
- рецидивы эпилептических приступов, несмотря на правильное соблюдение назначенного лечения.

Следует информировать больного или его семью о необходимости срочного обращения

к врачу при развитии такой клинической картины для обследования и незамедлительного проведения лабораторного анализа функции печени.

#### *Выявление*

До начала лечения и в первые 6 месяцев лечения необходимо периодически контролировать функцию печени. Среди стандартных тестов наиболее важны анализы, отражающие состояние белкового синтеза, в частности, протромбиновый индекс. При выявлении патологически низкого уровня протромбина, особенно, сопровождающегося другими отклонениями в лабораторных показателях (значительное снижение уровня фибриногена и факторов свёртывания крови; повышение уровня билирубина и трансаминаз – см. Особые указания) необходимо прекратить лечение вальпроатом и - в качестве меры предосторожности - прекратить лечение производными салицилатов, если они назначаются одновременно.

#### **Панкреатит**

Известны исключительно редкие случаи панкреатита, иногда с летальным исходом. Заболевание может возникать независимо от возраста больного и продолжительности лечения, маленькие дети подвержены особо высокому риску. С увеличением возраста у детей риск развития панкреатита уменьшается.

Панкреатит с неблагоприятным исходом, обычно, наблюдается у маленьких детей и у больных с тяжёлой формой эпилепсии, с повреждениями головного мозга или на фоне комплексной противосудорожной терапии.

При панкреатите на фоне печёночной недостаточности риск смертельного исхода выше.

Пациенты с острой болью в животе срочно должны быть обследованы. В случае подтвержденного диагноза панкреатита вальпроаты должны быть отменены.

#### **Эстроген-содержащие препараты**

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Однако эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и к потенциальному снижению эффективности вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Рассмотрите возможность мониторинга уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

#### **Суицидальное мышление и поведение**

Сообщалось о случаях развития суицидального мышления и поведения у пациентов, принимавших противосудорожные препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противосудорожных препаратов также показал небольшое увеличение риска развития суицидального мышления и поведения.

Таким образом, следует тщательно отслеживать у пациентов признаки суицидального мышления и поведения и назначать соответствующее лечение. Пациентам (и категориям пациентов) необходимо рекомендовать обращаться к врачу сразу же после появления признаков развития суицидального мышления и поведения.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Не рекомендовано одновременное применение этого лекарственного препарата с ламотриджином (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

Не рекомендуется совместный приём вальпроевой кислоты / вальпроатов с карбапенемами (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие

формы взаимодействия).

### ***Пациенты, с наличием или с подозрением на митохондриальные патологии***

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

### ***Меры предосторожности***

*Если вы страдаете заболеванием почек, сообщите об этом врачу.*

*Если Вам предстоит хирургическая операция, сообщите хирургу и анестезиологу о том, что Вы принимаете данный препарат.*

### ***Контроль функции печени***

Лабораторный анализ функции печени необходимо проводить до начала лечения (см. Противопоказания), а затем, в течение первых 6 месяцев лечения периодически повторять его, особенно у пациентов группы риска (см. Особые указания).

Следует подчеркнуть, что, как и в случаях с другими противоэпилептическими средствами, в начале лечения возможно изолированное и временное, умеренное повышение уровня трансаминаз без каких-либо клинических симптомов.

В таких случаях рекомендуется провести полное лабораторное обследование (в частности, определение протромбина) с тем, чтобы в случае необходимости пересмотреть дозировку; в зависимости от полученных результатов анализа повторяют.

### ***Алкоголь***

Не рекомендуется принимать алкоголь во время лечения вальпроатом.

### ***Гематологические тесты***

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

### ***Дети***

Детям младше 3 лет применение вальпроата натрия рекомендовано только в качестве монотерапии после взвешивания потенциальной пользы лечения и риска развития заболевания печени в этой возрастной группе (см. Особые указания).

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов ввиду возможной гепатотоксичности (см. Особые указания) и кровотечений.

### ***Почечная недостаточность***

При почечной недостаточности может возникнуть необходимость снижения дозы лекарственного препарата. Поскольку мониторинг концентрации вальпроата в плазме

может вводить в заблуждение, дозировка должна быть скорректирована в соответствии с клиническим мониторингом.

*Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа*

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

*Нарушения цикла образования мочевины*

Больным с дефицитом ферментов карбамидного цикла приём препарата не рекомендован. У таких больных описано несколько случаев гипераммониемии, протекавшей со ступором или комой.

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

*Пациенты с системной красной волчанкой*

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

*Увеличение веса*

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

*Ставьте в известность своего лечащего врача обо всех лекарствах, которые принимаете совместно с Депакином Хроно (в том числе отпускаемых без рецепта), даже если это происходит от случая к случаю. В ходе лечения дети должны избегать приема лекарств, содержащих аспирин.*

**Комбинации, противопоказанные для назначения (см. Противопоказания)**

**Зверобой**

Опасность снижения плазменных концентраций и эффективности этого противосудорожного средства.

**Комбинации, которые не рекомендуются (см. Особые указания и меры предосторожности при применении)**

**Ламотриджин**

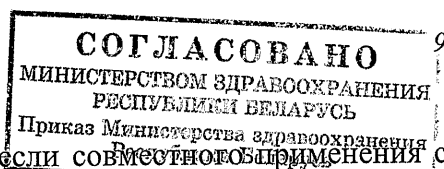
Вальпроат снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает период его полураспада почти в два раза. Такое взаимодействие может привести к повышению токсичности ламотриджина, в частности, вызвать тяжелые кожные реакции. Поэтому, при совместном приеме рекомендуется тщательный клинический контроль и корректировка дозы (дозу ламотриджина необходимо уменьшить).

**Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем и др.):**

*Перед применением препарата Депакин Хроно сообщите врачу, если вы принимаете антибиотик для лечения бактериальных инфекций (карбапенем).*

При совместном приёме с карбапенемами наблюдается снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови на 60-100% в течение 2-х дней, иногда сопровождающееся приступами. Поскольку данное снижение плазменной концентрации вальпроевой кислоты развивается очень быстро и не поддаётся контролю, следует избегать назначения карбапенема пациентам со стабильным





состоянием и купированными приступами. В случае, если совместного применения с данной группой антибиотиков не удастся избежать, пациенту должен быть обеспечен тщательный контроль уровня вальпроевой кислоты в крови.

### **Комбинации, требующие принятия мер предосторожности**

#### **Ацетазоламид**

Совместное применение вальпроата и ацетазоламида ассоциировано с энцефалопатией и/или гипераммониемией.

Рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг для распознавания симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

#### **Азтреонам**

Риск судорог из-за снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Необходим клинический мониторинг, и, возможно, корректировка дозы противосудорожного препарата во время лечения с противомикробным средством, а также после его отмены.

#### **Карбамазепин**

Карбамазепин снижает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови. Доза вальпроата должна быть адаптирована согласно клиническому ответу и уровню вальпроата в плазме, в случае комбинированной терапии.

Сообщалось о клинической токсичности при совместном применении вальпроата с карбамазепином, поскольку вальпроат может усиливать токсическое действие карбамазепина. Рекомендуется клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, с корректировкой дозы карбамазепина, при необходимости.

#### **Фелбамат**

Вальпроевая кислота может снизить клиренс фелбамата на 16 %. С другой стороны, совместный прием фелбамата и вальпроата снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22-50 %, и, следовательно, увеличивает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. В связи с этим доза вальпроата должна тщательно мониторироваться.

#### **Нимодипин (для перорального и, по экстраполяции, парентерального введения)**

Сопутствующее использование нимодипина и вальпроевой кислоты может повышать плазменные концентрации нимодипина на 50 %. В случае гипотензии необходимо снизить дозу нимодипина.

#### **Фенобарбитал**

Фенобарбитал снижает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови. Доза вальпроата должна быть адаптирована согласно клиническому ответу и уровню вальпроата в плазме, в случае комбинированной терапии.

Уровни метаболитов вальпроевой кислоты могут быть повышены в случае совместного применения с фенобарбиталом. Пациентам, получающим эти два препарата, следует тщательно отслеживать симптомы гипераммониемии.

Вальпроат повышает концентрацию фенобарбитала в плазме, что может вызвать седативный эффект, особенно у детей. Рекомендован клинический мониторинг в течение первых 15 дней комбинированного лечения с незамедлительным снижением дозы фенобарбитала при появлении признаков седативного эффекта и мониторинг концентраций в плазме, при необходимости.

#### **Примидон**

Вальпроат повышает концентрацию примидона в плазме, с появлением его побочных эффектов (таких, как седация). Рекомендуется клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, с корректировкой дозы, при необходимости.

#### **Фенитоин и, предположительно, фосфенитоин**

Фенитоин снижает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови. Доза вальпроата должна быть адаптирована согласно клиническому ответу и уровню вальпроата в плазме, в случае комбинированной терапии.

Уровни метаболитов вальпроевой кислоты могут быть повышены в случае совместного применения с фенитоином. Пациентам, получающим эти два препарата, следует тщательно отслеживать симптомы гипераммониемии.

Вальпроат уменьшает общую концентрацию фенитоина в плазме. Помимо этого, вальпроат увеличивает свободную форму фенитоина с возможными симптомами передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из его локусов связывания с белками плазмы и снижает его катаболизм в печени). Рекомендуется клинический мониторинг с определением уровня свободной формы фенитоина в плазме.

#### **Пропофол**

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению уровня пропофола в крови. При совместном применении с вальпроатом, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола.

#### **Рифампицин**

Рифампицин может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Поэтому, при совместном приеме может потребоваться корректировка дозы вальпроата.

#### **Оланзапин**

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме.

#### **Руфинамид**

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению уровня руфинамида в плазме. Данное увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты. Должны быть предприняты меры предосторожности, особенно у детей, так как этот эффект чаще встречается в данной популяции.

#### **Топирамат**

Совместное применение вальпроата и топирамата ассоциировано с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг для распознавания симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

#### **Зидовудин**

При совместном приеме наблюдается повышение концентрации зидовудина в плазме, ведущее к повышению токсичности зидовудина и увеличению риска побочных эффектов зидовудина, особенно гематологических. Рекомендуется клинический и лабораторный мониторинг; подсчет клеток крови для диагностики возможной анемии в первые 2 месяца совместного применения.

#### **Зонисамид**

Повышенная опасность развития гипераммониемии с повышенным риском развития энцефалопатии. Рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

#### **Мефлохин**

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроата и обладает конвульсивным эффектом. Эпилептические приступы могут участиться в случае комбинированной терапии.

#### **Эстроген-содержащие препараты**

Эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и, потенциально, к снижению эффективности вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Рассмотрите возможность мониторинга уровня вальпроата в плазме.

Вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом, и поэтому не снижает эффективности эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные средства контрацепции.

#### **Нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины**

Вальпроат может потенцировать эффект различных психотропных веществ, таких, как нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины. Рекомендуется клинический мониторинг, дозировка должна быть скорректирована, при необходимости.

#### **Непрямые антикоагулянты**

При совместном приеме с непрямymi антикоагулянтами (антагонистами витамина К) необходим тщательный контроль протромбинового индекса.

#### ***Прочие формы взаимодействия***

##### **Литий**

Вальпроат не оказывает влияния на сывороточные уровни лития.

##### **Аспирин**

При совместном приеме уровень вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличен.

##### **Циметидин, эритромицин**

Уровень вальпроевой кислоты в сыворотке может быть повышен (в результате снижения печеночного метаболизма) при совместном использовании с циметидином или эритромицином.

##### **Кветиапин**

Совместное применение вальпроата и кветиапина может увеличить риск развития нейтропении/лейкопении.

##### **Ингибиторы протеазы**

Ингибиторы протеазы, такие как лопинавир, ритонавир снижают уровень вальпроата в плазме при совместном приеме.

##### **Холестирамин**

Холестирамин может приводить к уменьшению уровня вальпроата в плазме при совместном приеме.

#### **Фертильность, беременность и грудное вскармливание**

Вальпроат противопоказан для лечения биполярного расстройства во время беременности. Вальпроат противопоказан для лечения эпилепсии во время беременности, за исключением случаев, когда отсутствует подходящая альтернатива лечения эпилепсии.

Вальпроат противопоказан для применения у женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Противопоказания и Особые указания и меры предосторожности при применении).

#### **Тератогенность и дефекты развития**

##### **Воздействие на беременность и риск, связанный с вальпроатом.**

Было показано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей (см. раздел Фармакокинетические свойства).

Применение вальпроата как в монотерапии, так и в составе политерапии, включающей другие противосудорожные средства, часто связано с патологическими исходами беременности. Имеющиеся данные позволяют предположить, что противосудорожная политерапия, включающая вальпроат, может быть связана с большим риском врожденных пороков развития, чем при применении вальпроата в виде монотерапии.

У животных: экспериментальные исследования на мышах, крысах, кроликах и обезьянах показали тератогенное действие (см. раздел Данные доклинической безопасности).

### **Врожденные пороки развития**

Данные мета-анализа (в том числе реестры и групповые исследования) показали, что частота врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали вальпроат в качестве монотерапии во время беременности составляет 10,73 % (95% ДИ: 8,16-13,29). Это представляет собой большой риск возникновения основных пороков развития, чем в общей популяции в целом, для которой риск составляет приблизительно 2-3 %. Риск является дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риск не существует, не может быть установлена. По имеющимся данным, количество зарегистрированных случаев незначительных и серьезных пороков развития увеличивается. К наиболее распространенным типам пороков развития относятся дефекты формирования нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелины губы и нёба, краниостеноз, пороки сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевых костей), а также другие аномалии, связанные с различными системами организма.

Воздействие вальпроата *in utero* может также привести к ухудшению/потере слуха вследствие пороков развития уха и/или носа (вторичный эффект) и/или в результате прямого ототоксического действия. Описаны случаи как односторонней, так и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Исходы сообщались не для всех случаев. Когда исходы сообщались, в большинстве случаев проблема не была решена. Рекомендуется мониторинг признаков и симптомов ототоксичности.

### **Нарушения развития**

Согласно имеющимся данным, воздействие вальпроата на плод в утробе матери может оказывать отрицательное влияние на умственное и физическое развитие детей. Риск считается дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риска не существует, не может быть установлена на основании имеющихся данных. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и вероятность риска не может быть исключена на протяжении всей беременности.

Исследования в группе детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, показывают, что у 30-40 % имеет место задержка раннего развития, в частности отставание развития речи и позднее начало ходьбы, снижение интеллектуальных способностей, обедненные языковые навыки (разговор и понимание) и нарушения памяти. Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у школьников (в возрасте 6 лет), подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противосудорожных препаратов. Несмотря на то, что роль искажающих факторов не может быть исключена, существуют доказательства, что у детей, подвергнутых воздействию вальпроата, риск возникновения умственного расстройства может быть независим от материнского IQ. Имеются ограниченные данные, касающиеся долгосрочных результатов.

Имеющиеся данные показывают, что дети, подвергнутые воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей популяцией.

Имеющиеся данные из другого популяционного исследования показывают, что дети, подвергшиеся воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск развития синдрома дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ) (примерно в 1,5 раза) по сравнению с группой без воздействия препарата.



### Если женщина планирует беременность

Если женщина с эпилепсией планирует забеременеть, специалист, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен переоценить терапию вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения контрацепции (см. Особые указания и меры предосторожности при применении). Если смена терапии невозможна, женщина должна получить дополнительное консультирование относительно рисков воздействия вальпроата для будущего ребенка, чтобы способствовать принятию осознанного решения в отношении планирования семьи.

Если женщина с биполярным расстройством планирует забеременеть, следует обратиться к специалисту, имеющему опыт в лечении биполярного расстройства. Лечение вальпроатом следует прекратить до зачатия и до прекращения контрацепции. При необходимости следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

### Беременность

Вальпроат, как способ лечения биполярного расстройства, противопоказан при беременности. Вальпроат, как способ лечения эпилепсии, противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда отсутствует подходящее альтернативное лечение (см. Противопоказания и Особые указания и меры предосторожности при применении).

Если женщина, использующая вальпроат, забеременела, ей необходимо немедленно обратиться к специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения. Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус с гипоксией у матери могут нести определенный риск смерти для матери и будущего ребенка.

Если, несмотря на известные риски вальпроата во время беременности и после тщательного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных обстоятельствах беременная женщина должна получать вальпроат при эпилепсии, то рекомендуется:

- Использовать минимальную эффективную суточную дозу препарата, которую следует разделить на несколько небольших доз для приема в течение дня. Предпочтительно использование формы выпуска пролонгированного действия по сравнению с другими формами выпуска, во избежание высоких пиков концентрации в плазме.

Всех пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направлять к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности при приеме препарата. Необходимо проводить специализированный пренатальный мониторинг для выявления возможного возникновения дефектов формирования нервной трубки или других пороков развития. Прием фолиевой кислоты (5 мг в день) до беременности может снизить риск дефектов формирования нервной трубки, который может возникнуть при любой беременности. Однако не доказано, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития, связанные с воздействием вальпроата.

### Новорожденные

Единичные случаи геморрагического синдрома отмечались у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат натрия во время беременности. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, и/или снижением других факторов свертывания крови; также сообщалось о случаях афибриногенемии, возможно с фатальным исходом.

В случае использования вальпроата геморрагический синдром, по-видимому, не связан с дефицитом витамина К.

Матери перед родами следует провести анализ числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и определение времени коагуляции (активированное цефалиновое время: АЦВ). Нормальные результаты у матери не дают возможности полностью исключить аномалии гемостаза у новорожденного, поэтому после рождения проводят определение числа тромбоцитов и фибриногена в плазме, а также времени коагуляции (АЦВ).

Родовая травма может усилить риск кровотечения.

Случаи гипогликемии зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат во время третьего триместра беременности.

Случаи гипотиреоза зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат во время беременности.

Синдром отмены (в частности, беспокойство, раздражительность, повышенная возбудимость, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезия, нарушения тонуса мышц, тремор, судороги и расстройство приёма пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в течение третьего триместра беременности.

#### Эстроген-содержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Однако эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и, потенциально, к снижению эффективности вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Рассмотрите возможность мониторинга уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

#### Фертильность

Были зарегистрированы случаи аменореи, поликистоза яичников и увеличения уровня тестостерона у женщин, применявших вальпроат. Прием вальпроата также может ослаблять фертильность у мужчин.

Описанные клинические случаи показывают, что нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

#### Грудное вскармливание

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, от 1 до 10 % от концентрации в сыворотке матери. Сообщается о случаях выявления гематологических нарушений у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании, у женщин, применявших препарат (см. раздел Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

Решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или об отмене/воздержании от приема **Депакина Хроно** необходимо принимать с учетом преимуществ кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины.

Однако, в связи с данными о снижении вербальных способностей у детей, подвергшихся экспозиции вальпроатом натрия во внутриутробном состоянии (см. выше), необходимо посоветовать больным, что кормить грудью нежелательно.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами или другими механизмами**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациент

должен быть предупрежден о риске сонливости, особенно в случаях противосудорожной политерапии или при совместном применении с бензодиазепинами.

### **3. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЕПАКИН® ХРОНО.**

*Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.*

Депакин Хроно является лекарственной формой препарата Депакин®, обладающей продленным действием, позволяющей снизить максимальную концентрацию препарата и обеспечить более ровную плазменную концентрацию в течение суток.

Данный лекарственный препарат предназначен для детей и взрослых с весом тела более 17 кг.

Лекарственная форма в виде таблеток не рекомендуется для детей в возрасте младше 6 лет (опасность попадания в дыхательные пути). Для детей младше 11 лет более подходящей лекарственной формой являются сироп и гранулы пролонгированного действия.

У пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность применения Депакина для лечения маниакального синдрома при биполярных аффективных расстройствах не оценивалась.

#### ***Дозировка***

Начальная суточная доза составляет, обычно, 10-15 мг/кг, в дальнейшем дозу повышают до оптимальной.

Средняя доза: 20-30 мг/кг в день. Однако, если приступы не поддаются лечению, то при строгом наблюдении за больным дозу можно увеличить.

Для детей: обычная доза составляет 30 мг/кг в день.

Для взрослых: обычная доза 20-30 мг/кг в день.

Для пожилых больных: подбирают индивидуальную дозу, необходимую для контроля приступов.

*Индивидуальная доза должна подбираться лечащим врачом.*

#### ***Девочки, женщины детородного возраста и беременные женщины***

Депакин Хроно должен назначаться и контролироваться врачом-специалистом в области лечения эпилепсии или биполярного расстройства. Вальпроат не должен применяться девочками и женщинами детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости (см. Противопоказания, Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

Вальпроат назначается и отпускается в соответствии с Программой Предотвращения Беременности (см. Особые указания и меры предосторожности при применении).

В исключительных случаях, когда вальпроат является единственным вариантом лечения во время беременности у женщин с эпилепсией, Депакин Хроно предпочтительно назначать в виде монотерапии и в минимальной эффективной дозе и, если это возможно, в виде препарата с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточную дозу препаратов с непродолжительным высвобождением следует разделить как минимум на два приёма (см. Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

#### ***Эстроген-содержащие препараты***

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Однако эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и к потенциальному снижению эффективности

5457 - 2020

вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Следует рассмотреть возможность мониторинга уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

Точная взаимозависимость между суточной дозой, концентрацией в крови и терапевтическим эффектом не установлена: дозу подбирают на основании клинической реакции. В случае приступов, не поддающихся лечению, или при подозрении на побочные реакции, кроме клинического наблюдения, может потребоваться измерение плазменного уровня вальпрооевой кислоты. Терапевтический эффект наблюдается, обычно, при концентрациях 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

### **Способ применения**

Предназначен для приёма внутрь.

Суточную дозу следует принимать 1 раз в день или распределять на 2 приёма в день, желательно принимать вместе с пищей.

Таблетку проглатывают, не раздавливая и не разжёвывая. При необходимости таблетка может быть разделена на две части путем разламывания по линии деления.

### **Начало лечения**

- Пациентам, у которых соответствующий контроль приступов обеспечивается с помощью лекарственных форм Депакина немедленного высвобождения, суточная доза остаётся без изменений при замене его на Депакин Хроно.
- Пациентам, уже находящимся на лечении и принимающим другой противоэпилептический препарат, Депакин Хроно вводят постепенно, с тем чтобы, примерно, через 2 недели достичь оптимальной дозы; затем - в случае необходимости - сокращают сопутствующее лечение в зависимости от эффективности лечения.
- Пациентам, не принимающим других противоэпилептических средств, желательно увеличить дозу поэтапно, каждые 2-3 дня с тем, чтобы примерно через одну неделю достичь оптимальной дозы.
- В случае необходимости дополнительное назначение других противоэпилептических препаратов проводят постепенно (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

### **Передозировка**

*Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!*

Клиническая картина тяжёлого острого отравления, обычно, включает кому с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, гипотензией и сердечной недостаточностью / циркуляторным шоком.

Обычно, прогноз передозировки благоприятный, однако, известны несколько случаев летального исхода.

При очень высоких уровнях препарата в плазме зарегистрированы случаи судорожных припадков. Описано несколько случаев внутричерепной гипертензии, связанной с отёком мозга.

При передозировке возможно развитие гипернатриемии в связи с наличием натрия в лекарственном препарате.

Лечение, проводимое в стационаре: промывание желудка в случае необходимости,



5457 - 2020

поддержание эффективного диуреза, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжёлых случаях, необходимо проведение гемодиализа.

#### 4. ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Подобно всем лекарственным препаратам **Депакин Хроно** может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Информация о нежелательных побочных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости.

Категории частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

##### ***Врожденные, семейные и генетические нарушения***

Врожденные пороки развития и неврологические нарушения (см. разделы **Особые указания** и **меры предосторожности при применении** и **Фертильность, беременность и грудное вскармливание**).

##### ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***

**Часто:** анемия, тромбоцитопения (см. **Особые указания** и **меры предосторожности при применении**).

**Нечасто:** панцитопения, лейкопения.

**Редко:** угнетение функции костного мозга (в том числе истинная эритроцитарная аплазия), агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

Описаны отдельные случаи снижения уровня фибриногена и увеличения времени кровотечения, обычно не имеющих клинических последствий особенно при использовании высоких доз препарата. Вальпроат оказывает ингибирующий эффект на вторую фазу агрегации тромбоцитов.

##### ***Нарушения со стороны нервной системы***

**Очень часто:** тремор.

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

**Нечасто:** кома\*, энцефалопатия\*, летаргия\*, сонливость, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, усиление судорог.

**Редко:** обратимая деменция, связанная с обратимой мозговой атрофией, когнитивные расстройства.

\*Ступор и летаргия иногда приводят к преходящей коме / энцефалопатии; эти случаи были изолированными или связанными с учащением приступов конвульсий на фоне лечения вальпроатом, их частота снижалась после прекращения лечения или после снижения дозы. Такие состояния возникали чаще всего при комбинированном лечении (особенно, в комбинации с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого повышения дозы вальпроата.

##### ***Нарушения со стороны органа зрения***

**Частота неизвестна:** диплопия.

##### ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта***

**Часто:** тугоухость.

##### ***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

**Нечасто:** плевральный выпот.

##### ***Желудочно-кишечные нарушения***

**Очень часто:** тошнота.

**Часто:** рвота, гингивальные заболевания (в основном гиперплазия десен), стоматит, боли в желудке, диарея, возникающие в начале лечения и обычно, проходящие через

несколько дней, не требуя отмены препарата.

*Нечасто:* панкреатит, иногда со смертельным исходом (см. Особые указания и меры предосторожности при применении).

#### ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Часто:* недержание мочи.

*Нечасто:* почечная недостаточность.

*Редко:* энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони, но механизм действия препарата при таком состоянии остается невыясненным.

#### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Часто:* повышенная чувствительность, временное и/или дозозависимое выпадение волос, повреждение ногтей и ногтевого ложа.

*Нечасто:* отек Квинке, сыпь, изменение текстуры, цвета волос, изменение скорости роста волос.

*Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

#### ***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани***

*Нечасто:* снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительном лечении препаратом. Механизм, посредством которого препарат влияет на метаболизм костной ткани, не выявлен.

*Редко:* системная красная волчанка (см. Особые указания и меры предосторожности при применении), рабдомиолиз.

#### ***Нарушения метаболизма и питания***

*Часто:* гипонатриемия, увеличение массы тела\*.

\* Увеличение массы тела следует тщательно мониторировать, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников.

*Редко:* гипераммониемия\* (см. Особые указания и меры предосторожности при применении), ожирение.

\* Возможны случаи изолированной и умеренной гипераммониемии, не сопровождающиеся изменениями со стороны показателей функции печени; отмены препарата не требуется. Вместе с тем, известны случаи гипераммониемии, протекающей с неврологическими симптомами (вплоть до комы) и требующей проведения дополнительных анализов (см. Особые указания и меры предосторожности при применении).

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

*Редко:* миелодиспластический синдром.

#### ***Эндокринные нарушения***

*Нечасто:* синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, облысение по мужскому типу и/или повышение уровня андрогенов).

*Редко:* гипотиреоз (см. Фертильность, беременность и грудное вскармливание).

#### ***Нарушения со стороны сосудов***

*Часто:* кровотечение (см. Особые указания и меры предосторожности при применении и Фертильность, беременность и грудное вскармливание)

*Нечасто:* васкулит.

#### ***Общие нарушения и реакции в месте введения***

*Нечасто:* понижение температуры тела, периферический отек в нетяжелой форме.

#### ***Лабораторные и инструментальные данные***

*Редко:* снижение факторов свертываемости крови (как минимум, одного), искажение

5457 - 2020

результатов коагуляционных тестов (таких, как удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, удлинение МНО), дефицит витамина Н, дефицит биотинидазы.

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***

**Часто:** повреждение печени (см. Особые указания и меры предосторожности при применении).

***Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез***

**Часто:** дисменорея.

**Нечасто:** аменорея.

**Редко:** мужское бесплодие, поликистоз яичников.

***Психические нарушения***

**Часто:** Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, беспокойство, нарушение внимания.

**Редко:** аномальное поведение, психомоторная гиперактивность, нарушение обучаемости.

Данные нарушения наблюдаются преимущественно в педиатрической популяции.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, выявленным на территории государства-члена. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

***Российская Федерация***

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

адрес электронной почты: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

интернет-сайт: [http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr\\_ais](http://www.roszdravnadzor.ru/services/npr_ais)

***Республика Беларусь***

РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении"

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

факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

интернет-сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

***Республика Армения***

**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ  
 ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ**

Отдел мониторинга безопасности лекарств

адрес: Армения, Ереван 0051, пр. Комитаса 49/4

тел./горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

адрес электронной почты: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

интернет-сайт: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

***Республика Казахстан***

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

тел.: 8 (7172)78-98-28;

адрес электронной почты: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

5457 - 2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве  
Здравоохранения Кыргызской республики  
интернет-сайт www.pharm.kg  
тел./горячая линия: 0800-800-26-26  
адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

## 5. ХРАНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДЕПАКИН® ХРОНО

### Условия хранения

При температуре ниже 25 °С в защищенном от влаги месте.  
Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.  
Серия, дата производства и срок годности указываются на дне флакона по техническим  
причинам.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## 6. СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ И ПРОЧИЕ СВЕДЕНИЯ

### Описание

Продолговатые, практически белые делимые таблетки, покрытые оболочкой.

### Состав

В одной таблетке *Депакин Хроно 300 мг* содержится:

#### Действующие вещества:

|  |          |
|--|----------|
| Вальпроат натрия                         | 199,8 мг |
| Вальпроевая кислота                      | 87,0 мг  |
| (соответствует 300 мг вальпроата натрия) |          |

#### Вспомогательные вещества:

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 (гипромеллоза 3000 мПа.с), этилцеллюлоза (20 мПа.с), кремния диоксид коллоидный гидратированный, сахаринат натрия; оболочка: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза), макрогол 6000, тальк, титана диоксид, 30%-ная дисперсия полиакрилата.

В 1 таблетке *Депакин Хроно 500 мг* содержится:

#### Действующие вещества:

|  |          |
|--|----------|
| Вальпроат натрия                         | 333,0 мг |
| Вальпроевая кислота                      | 145,0 мг |
| (соответствует 500 мг вальпроата натрия) |          |

#### Вспомогательные вещества:

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 (гипромеллоза 3000 мПа.с), этилцеллюлоза (20 мПа.с), кремния диоксид коллоидный безводный, кремния диоксид коллоидный гидратированный, сахаринат натрия; оболочка: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза), макрогол 6000, тальк, титана диоксид, 30%-ная дисперсия полиакрилата.

### Форма выпуска

*Депакин Хроно*, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 300 мг. 50 таблеток в полипропиленовом флаконе с полиэтиленовой пробкой с влагопоглотителем. По 2 флакона вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

*Депакин Хроно*, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 500 мг. По 30 таблеток в полипропиленовый флакон, закрывающийся полиэтиленовой

пробкой с влагопоглотителем. 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

**Производитель:**

Санофи Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Winthrop Industrie, France)

**Место производства:**

1, rue de la Vierge  
Ambares et Lagrave  
33565 CARBON BLANC Cedex  
ФРАНЦИЯ

**Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения:**

*в Российской Федерации:*

Представительство АО «Санофи-авентис групп», Франция

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: [Communication.Russia@sanofi.com](mailto:Communication.Russia@sanofi.com)

*в Республике Беларусь:*

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика

220004, г. Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2

тел.: +375-17-203-33-11

адрес электронной почты: [Pharmacovigilance-BY@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance-BY@sanofi.com)

*в Республике Казахстан и Кыргызской Республике:*

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 Б

тел.: +7(727) 2445096

адрес электронной почты по вопросам к качеству препарата: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

адрес электронной почты по вопросам фармаконадзора:

[Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

адрес электронной почты по вопросам медицинской информации:

[Medinfo.Kazakhstan@sanofi.com](mailto:Medinfo.Kazakhstan@sanofi.com)

*в Республике Армения:*

адрес электронной почты: [Gxp.Caucasian@sanofi.com](mailto:Gxp.Caucasian@sanofi.com)

*в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан):*

100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д,

тел.: (99878)1470344/45, факс.: (99878)1470347,

[Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com)