

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «06» \_\_11\_\_ 2020г.  
№ N033637

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

▼ 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.

**Торговое наименование**  
ДЕПАКИН® ХРОНО

**Международное непатентованное название**  
Вальпроевая кислота

**Лекарственная форма, дозировка**  
Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия, делимые,  
300 мг

**Фармакотерапевтическая группа**  
Нервная система. Противоэпилептические препараты.  
Противоэпилептические препараты. Жирных кислот производные.  
Вальпроевая кислота.  
Код АТХ N03AG01

**Показания к применению**  
- лечение эпилепсии у взрослых и детей в качестве монотерапии при  
первичной генерализованной эпилепсии (малые припадки/абсанс,

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или  
уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном  
документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

массивные двусторонние миоклонические приступы; тонико-клонические приступы с миоклонией или без неё, фотосенситивные формы)

- лечение эпилепсии в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами при следующих показаниях:

- вторичная генерализованная эпилепсия, в частности, синдром Веста и синдром Леннокса-Гасто

- простые или комплексные парциальные приступы (психомоторные и психосенсорные формы)

- эпилепсия с вторичной генерализацией

- смешанные формы (генерализованная и парциальная)

- лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами, в случае противопоказаний или непереносимости лития, профилактика рецидивов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами и маниакальными эпизодами, поддающиеся лечению вальпроатом.

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

При лечении эпилепсии:

- беременность, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения, и только после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты

- применение у женщин с детородным потенциалом за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности

При лечении и профилактике биполярных расстройств

- беременность

- применение у женщин с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предотвращению беременности

- острый гепатит

- хронический гепатит

- случаи тяжёлого гепатита в личном или семейном анамнезе пациента, в том числе, вызванные лекарственными препаратами

- известная гиперчувствительность к вальпроату натрия или к какому-либо из компонентов препарата

- печеночная порфирия

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- существующие митохондриальные нарушения, вызванными мутациями в ядерном гене, кодирующем фермент митохондриальной  $\gamma$ -полимеразы (POLG, т.е., синдром Альперса-Гуттенлохера), и дети в возрасте до 2-х лет с подозрением на наличие нарушения, связанного с POLG
- диагностированные нарушения цикла образования мочевины.

### ***Необходимые 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 неврологического развития.

ДЕПАКИН® ХРОНО противопоказан в следующих случаях:

##### При лечении эпилепсии:

- беременность, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения, и только после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты.
- применение у женщин с детородным потенциалом за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

##### При лечении и профилактике биполярных расстройств

- беременность.
- применение у женщин с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

##### Условия Программы по предупреждению беременности

Лечащий врач должен убедиться в том, 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 неврологического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала лечения и во время лечения, при необходимости.
- пациентка консультируется 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 или биполярных расстройств.
- пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом сразу же, как только она планирует 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 использованием вальпроата (Ежегодная форма ознакомления с рисками).

Эти условия также касаются женщин, которые в настоящее время не ведут половую жизнь, за исключением случаев, когда лицо, назначающее лечение, считает, что имеются веские причины, подтверждающие отсутствие риска беременности.

Лечащий врач должен убедиться, что:

- карта пациента предоставляется при каждом назначении вальпроата.

#### Девочки

Лечащий врач должен убедиться, что:

- родители/опекуны девочек понимают необходимость обращения к специалисту сразу же после того, как у девочки, принимающей вальпроат, начинается первая менструация.
- родители/опекуны девочек, у которых началась первая менструация, получили исчерпывающую информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений неврологического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно.
- у пациенток, у которых началась первая менструация, ежегодно

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

переоценивается необходимость лечения вальпроатом и рассматриваются альтернативные варианты лечения. Если вальпроат является единственным подходящим вариантом лечением, 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 совершеннолетия.

#### Тест на беременность

Беременность следует исключить до начала лечения вальпроатом. Лечение вальпроатом не следует начинать у женщин с детородным потенциалом без отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность с использованием плазмы), подтвержденного специалистом здравоохранения, чтобы исключить непреднамеренное использование при беременности.

#### Контрацепция

Женщины с детородным потенциалом, которым назначают вальпроат, должны использовать эффективную контрацепцию без прерывания в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам должна быть предоставлена исчерпывающая 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 две дополнительные формы контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции путем обсуждения с пациенткой, чтобы гарантировать ее участие и соблюдение выбранных мер. Даже при аменорее, пациентка должна соблюдать все советы по эффективной контрацепции.

#### Ежегодные пересмотры лечения врачом

Лечащий врач должен, по крайней мере, один раз в год пересматривать, является ли вальпроат наиболее подходящим лечением для пациентки. Лечащий врач должен обсудить ежегодную форму ознакомления с рисками, в начале и в ходе каждого ежегодного пересмотра, и убедиться, что пациентка поняла его содержание.

#### Планирование беременности

При эпилепсии, если женщина планирует беременность, специалист,

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен провести повторную оценку терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения использования контрацепции.

Если переход не представляется возможным, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков вальпроата для будущего ребенка, чтобы обеспечить принятие ею обоснованного решения в отношении планирования семьи.

При биполярных расстройствах, если пациентка планирует беременность, необходимо проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт лечения биполярных расстройств, и следует прекратить лечение вальпроатом, при необходимости переключиться на альтернативное лечение (медикаментозное или не медикаментозное) до зачатия и до отмены контрацепции.

#### В случае беременности

Если у женщины, использующей вальпроат, наступает беременность, ее необходимо немедленно направить к специалисту для повторной оценки лечения вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты. Беременных пациенток, использующих вальпроат, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии, для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата.

#### Образовательные материалы

Чтобы помочь специалистам здравоохранения и пациенткам избежать воздействия вальпроата во время беременности, держатель регистрационного удостоверения предоставляет образовательные материалы для усиления мер предупреждения о тератогенности и фетотоксичности вальпроата и дает указания относительно использования вальпроата у женщин с детородным потенциалом и подробные сведения о Программе по предупреждению беременности. Руководство для пациента и карту пациента следует предоставить всем женщинам с детородным потенциалом, использующим вальпроат.

Следует использовать ежегодную форму ознакомления с рисками, которая должна быть заполнена надлежащим образом и подписана во время начала лечения, в ходе каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатом и если женщина планирует беременность или беременна.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*Врожденные пороки развития и нарушения неврологического развития, возникающие при внутриутробном воздействии препарата ДЕПАКИН® ХРОНО.*

Данные показывают, что применение вальпроата связано с высоким риском врожденных пороков развития (частота 10,73% у детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно) и с высоким риском возникновения нарушений неврологического развития (частота 30-40%).

*Пациенты с системной красной волчанкой*

Несмотря на то, что натрия вальпроат очень редко вызывает иммунологические нарушения, соотношение «польза-риск» должно оцениваться в отношении пациентов, страдающих системной красной волчанкой.

*Печеночная недостаточность*

Перед тем как начинать лечение, следует проверить функциональные пробы печени и выполнять это периодически в течение первых шести месяцев, в особенности в отношении пациентов, входящих в группу риска. Может наблюдаться изолированное и транзиторное, повышение уровня трансаминаз часто без каких-либо клинических признаков, в особенности в начале лечения. В случае, если это произойдет, рекомендуется провести более полные лабораторные исследования (включая, уровень протромбина). При необходимости можно рассмотреть коррекцию дозы и повторно провести исследования, основываясь на изменениях параметров.

*Панкреатит*

В очень редких случаях сообщается о панкреатите с тяжелым течением иногда с летальным исходом. Дети младшего возраста подвержены особому риску. Риск с возрастом снижается. Тяжелые приступы эпилепсии, неврологический дефицит или комбинированное противоэпилептическое лечение могут быть факторами риска. Если панкреатит появляется наряду с печеночной недостаточностью, риск летального исхода повышается.

Пациенты, которые испытывают острую боль в животе, нуждаются в немедленном медицинском обследовании. При возникновении панкреатита применение вальпроата следует прекратить.

*Применение у детей*

В отношении детей в возрасте младше трех лет ДЕПАКИН® ХРОНО рекомендуется применять только в качестве монотерапии, после того как терапевтическая польза была взвешена по отношению к риску развития

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

заболевания печени или панкреатита среди пациентов данной возрастной группы. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного назначения салицилатов ввиду повышенного риска развития гепатотоксичности.

#### *Почечная недостаточность*

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

#### *Гематологические тесты*

Перед началом лечения, а также перед хирургическим вмешательством и в случае развития гематомы или спонтанных кровотечений, рекомендуется выполнять анализы крови (полный анализ крови, включая определение количества тромбоцитов, времени кровотечения и параметров свертывания крови).

#### *Нарушения цикла образования мочевины*

В случае потенциального дефицита ферментов в цикле образования мочевины перед началом лечения вальпроатом следует провести обследование метаболизма ввиду риска развития гипераммониемии.

Перед началом лечения пациент должен быть поставлен в известность о риске увеличения веса и о соответствующих мерах, которые следует предпринять для того, чтобы свести такой эффект к минимуму.

#### *Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа*

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа (КПТ II) должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме ДЕПАКИН® ХРОНО.

#### *Эстроген-содержащие препараты*

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако, эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что может привести к пониженной концентрации вальпроата в сыворотке и потенциально снизить его терапевтический эффект. Клинический ответ (контроль приступов или настроения) должен отслеживаться лечащим врачом при инициации или прекращении приема эстроген-содержащих препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в крови.

#### *Суицидальные мысли и поведение*

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



Суицидальное мышление и поведение отмечалось среди пациентов, лечившихся противоэпилептическими средствами по нескольким показаниям. Анализ данных также показал легкое повышение риска появления суицидального мышления и поведения. Механизм данного риска неизвестен.

Следовательно, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, 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.

#### *Воздействие долгосрочного лечения на метаболизм костной ткани*

Имеются сообщения о снижении плотности костей, которые могут указывать на наличие остеопении или остеопороза и даже вызвать аномальные переломы у пациентов, получающих длительное лечение вальпроевой кислотой. Механизм действия вальпроевой кислоты на костный метаболизм неизвестен

#### *Карбапенемы*

Не рекомендуется совместный прием ДЕПАКИН® ХРОНО и карбапенемов.

*Пациенты с установленными 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 гамма полимеразу (POLG). В частности, более частые случаи вальпроат-индуцированной острой печеночной недостаточности и смерти от заболеваний печени были зарегистрированы у больных с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в POLG гене, например, синдром Альперса-Гуттенлохера. Расстройства, связанные с геном POLG, следует предполагать у пациентов, в семейном анамнезе которых были случаи заболевания, связанные с мутацией гена POLG, или симптомы характерные для мутаций в данном гене, например включающие, но не ограничивающиеся невыясненной энцефалопатией, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), эпилептическим статусом, задержкой развития, психомоторной регрессией, аксональной сенсомоторной нейропатией, миопатией, мозжечковой атаксией, офтальмоплегией или сложной мигренью с затылочной аурой.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Диагностирование POLG мутаций должно выполняться в соответствии с современной клинической практикой для оценки таких нарушений.

#### *Агравированные приступы*

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

#### *Алкоголь*

На протяжении всего лечения препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО не рекомендуется потребление алкоголя.

#### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

##### *Воздействие вальпроевой кислоты на другие лекарственные препараты*

Вальпроевая кислота является ингибитором цитохрома P450 изоферментов CYP2C9 и CYP3A. Заключение об ожидаемых метаболических эффектах может быть сделано на основании соответствующих данных. Следующие взаимодействия являются особенно важными:

- *Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы, антидепрессанты и бензодиазепины*

ДЕПАКИН® ХРОНО может усиливать действие других нейропсихотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы, антидепрессанты и бензодиазепины.

Необходимы: клинический мониторинг и возможная коррекция дозы.

- *Литий*

ДЕПАКИН® ХРОНО не влияет на уровень лития в сыворотке, что подтверждено фармакокинетическим исследованием на взаимодействие, проведенном на молодых здоровых добровольцах мужского пола.

- *Фенобарбитал*

ДЕПАКИН® ХРОНО повышает концентрацию фенобарбитала в плазме в связи с ингибирующим действием на печеночный катаболизм, что может привести к сонливости, особенно у детей.

Рекомендуется: клиническое наблюдение в течение первых 15 дней комбинированного лечения с немедленным снижением дозы фенобарбитала при появлении признаков сонливости. В случае необходимости рекомендуется определение концентрации фенобарбитала в плазме.

- *Примидон*

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ДЕПАКИН® ХРОНО повышает концентрацию примидона в плазме и усиливает его побочные эффекты (такие как сонливость). Это взаимодействие прекращается при длительном лечении.

Рекомендуется: клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, а также, проведение коррекции дозы в случае необходимости.

- *Фенитоин*

ДЕПАКИН® ХРОНО снижает общую концентрацию фенитоина в плазме. В частности, он приводит к повышению свободной фракции фенитоина с возможными признаками передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из участков его связывания с белками плазмы и снижает его печеночный катаболизм).

Рекомендуется: клиническое наблюдение, при определении концентрации фенитоина в плазме следует принять во внимание, в особенности, свободную фракцию.

- *Карбамазепин*

У пациентов, принимающих вальпроат натрия/вальпроевую кислоту с карбамазепином, отмечались явления клинической токсичности, что связано с возможным усилением токсичности карбамазепина под действием вальпроата натрия/вальпроевой кислоты.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, особенно в начале комбинированной терапии и проведение коррекции дозы при необходимости

- *Ламотриджин*

ДЕПАКИН® ХРОНО снижает метаболизм ламотриджина и повышает период его полувыведения примерно в два раза. Это взаимодействие может привести к увеличению токсичности ламотриджина, в особенности тяжелых кожных реакций. Сообщалось о нескольких серьезных кожных реакциях, которые возникают в первые 6 недель совместного лечения и частично проходят после прекращения лечения, или в некоторых случаях, только после соответствующего лечения. Поэтому, рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, снижение дозы ламотриджина.

- *Зидовудин*

Вальпроат натрия/вальпроевая кислота может вызывать повышение концентрации зидовудина в плазме, что может увеличить риск токсичности зидовудина

- *Фелбамат*

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

ДЕПАКИН® ХРОНО может привести к понижению среднего клиренса Фелбамата до 16%.

- *Оланзапин*

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме.

- *Руфинамид*

Вальпроевая кислота может привести к увеличению концентрации руфинамида в плазме. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты. Детям следует проявлять особую осторожность, так как этот эффект усиливается в их популяции.

- *Кветиапин*

Комбинация вальпроат натрия/вальпроевая кислота и кветиапин может повысить риск нейтропении/лейкопении.

- *Пропофол*

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

- *Нимодипин*

Нимодипин в сочетании с вальпроевой кислотой может увеличить плазменную концентрацию нимодипина на 50%.

Действие других препаратов на вальпроевую кислоту

- *Противоэпилептические препараты*: противоэпилептические препараты с фермент-индуцирующим действием (включая **фенитоин, фенобарбитал, примидон и карбамазепин**) уменьшают сывороточные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы препаратов следует корректировать в соответствии с клиническим ответом и концентрацией в крови. При комбинированном приеме **фелбамата** с вальпроатом натрия может наблюдаться снижение клиренса вальпроевой кислоты на 22-50%, что может привести к дозозависимому повышению концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке.

Рекомендуется: мониторинг плазменных концентраций.

При комбинации фенитоина или фенобарбитала с вальпроевой кислотой может повыситься концентрация вальпроевой кислоты. Следовательно, у пациентов, получающих одновременно два этих препарата, должны тщательно контролироваться признаки и симптомы гипераммониемии.

- *Мефлохин*

**Мефлохин** усиливает метаболизм вальпроевой кислоты и обладает судорожным эффектом. Таким образом существует риск эпилептических приступов при их комбинированном приеме.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

- *Препараты, обладающие высокой способностью связываться с белками:*  
одновременное применение препарата ДЕПАКИН® ХРОНО с препаратами, обладающими высокой способностью связываться с белками (например, **ацетилсалициловая кислота**), может привести к повышению концентрации несвязанной формы вальпроевой кислоты в сыворотке.

- *Циметидин или эритромицин*

Одновременное применение **циметидина** или **эритромицина**, возможно приведет к увеличению концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке (вследствие снижения метаболизма вальпроевой кислоты в печени).

- *Карбапенемы*

При одновременном применении вальпроевой кислоты с **карбапенемами** (например, панипенем, меропенем, имипенем) наблюдалось снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови на 60-100% в течение 2 дней, которое иногда сочеталось с возникновением приступов. У пациентов, чье состояние было стабильным при применении вальпроевой кислоты, последствия после одновременного приема карбапенемов и вальпроевой кислоты считаются неконтролируемыми в связи со способностью карбапенемов быстро и резко снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови. Следует избегать одновременного применения карбапенемов с вальпроевой кислотой. Если нельзя избежать лечения антибиотиками, следует проводить тщательный мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в плазме.

- *Рифампицин*

При одновременном применении **рифампицин** может снижать уровень вальпроевой кислоты в крови, что приводит к отсутствию терапевтического эффекта.

Необходимы: коррекция дозы вальпроата во время лечения рифампицином

- *Ингибиторы протеазы*

Одновременное применение с ингибиторами протеаз, такими как лопинавир и ритонавир, повышают плазменную концентрацию вальпроата.

- *Холестирамин*

Холестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроата при одновременном с ним применении.

- *Эстроген-содержащие препараты*

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов, поскольку субстанция не обладает энзим-индуцирующим эффектом.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Однако было показано, что эстрогены и эстроген-содержащие соединения индуцируют активность фермента UGT *in vitro* и *in vivo*. Ферменты UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 содействуют в 40% биотрансформации вальпроевой кислоты. Фармакокинетические исследования, научные публикации и постмаркетинговые исследования показали, что эстроген содержащие продукты, включая эстроген содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и потенциально к снижению эффективности вальпроата.

#### Другие формы взаимодействия

Потенциально гепатотоксичный лекарственный препарат и алкоголь могут повысить токсичность вальпроевой кислоты в печени.

Вальпроевая кислота не обладает фермент-индуцирующим эффектом, она не снижает общую концентрацию в плазме крови эстрогена и прогестерона у женщин, использующих гормональную контрацепцию. По той же причине вальпроат не снижает общую концентрацию антагонистов витамина К в плазме крови.

Однако ДЕПАКИН® ХРОНО может повышать уровень свободной фракции варфарина из-за конкурентного связывания с альбумином. По этой причине необходим тщательный контроль уровня протромбина у пациентов, получающих антагонисты витамина К.

Одновременный прием вальпроата с топираматом или ацетазоламидом связан с развитием энцефалопатии и/или гипераммониемии.

Пациентам, которые находятся на лечении этими 2-мя препаратами следует проводить тщательный мониторинг на симптомы гипераммониемической энцефалопатии.

#### **Специальные предупреждения**

##### *Во время беременности или лактации*

Вальпроат противопоказан при беременности для лечения биполярных расстройств.

Вальпроат противопоказан при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения и после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроата.

Вальпроат противопоказан для приема у девочек и женщин с детородным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

### *Тератогенность и влияние на неврологическое развитие*

Показано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

Как монотерапия вальпроатом, так и политерапия вальпроатом ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. По имеющимся данным комбинированная противозепилептическая терапия, включающая вальпроат, ассоциируется с более высоким риском врожденного порока при беременности по сравнению с монотерапией вальпроатом.

У животных: тератогенные эффекты были продемонстрированы на мышцах, крысах, кроликах и обезьянах.

#### *Врожденные пороки развития*

Имеющиеся данные продемонстрировали, что дети у женщин с эпилепсией, получавших во время беременности вальпроат в виде монотерапии, страдали от врожденных пороков развития, что представляет собой большой риск серьезных врожденных пороков развития. Данный риск зависит от дозы, однако пороговая доза, ниже которой не существует риска, не установлена.

Имеющиеся данные продемонстрировали большую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития. Наиболее часто наблюдаемыми пороками развития являются дефекты нервной трубки, лицевой дисморфизм, врожденная расщелина губы и неба, краниостеноз, пороки развития сердца, дефекты развития почечной и мочеполовой систем, 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 нарушению/потере слуха вследствие пороков развития уха и / или носа (вторичный эффект) и / или прямой токсичности на функции слуха. Случаи описывают как одностороннюю, так и двустороннюю глухоту или потерю слуха. Результаты не были сообщены для всех случаев. Когда были сообщены результаты, большинство случаев не было разрешено. Было рекомендовано наблюдать за признаками и симптомами ототоксичности.

#### Нарушение развития вследствие внутриутробного воздействия ДЕПАКИН® ХРОНО.

Исследования показали, что внутриутробное воздействие вальпроата может увеличить риск возникновения нарушений умственного и физического

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

развития у детей. Возможно, риск является дозозависимым, но пороговая доза, ниже которой не существует риска, не может быть установлена на основе имеющихся данных. Точный гестационный срок беременности для возникновения этих эффектов является неопределенным, и нельзя исключать возможность возникновения риска на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата, 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 и вербальные способности (собственная речь и понимание речи), а также 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.

Данные о долгосрочных результатах ограничены.

Имеются данные из исследования Датского национального регистра выписки препаратов, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроатом, имеют повышенный риск нарушений развития (расстройства аутистического спектра) (приблизительно трехкратное увеличение риска) и детский аутизм (приблизительно пятикратное увеличение риска), по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию в исследовании.

Имеются данные из второго исследования Датского национального регистра выписки препаратов, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроатом, имеют повышенный риск (приблизительно увеличение риска в 1.5 раза) развития симптомов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию в исследовании.

#### *Эстроген-содержащие препараты*

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако, эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что может привести к пониженной концентрации вальпроата в сыворотке и потенциально снизить его терапевтический эффект. Клинический ответ (контроль приступов или настроения) должен отслеживаться лечащим

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



врачом при инициации или прекращении приема эстроген-содержащих препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в сыворотке.

*Если женщина планирует беременность*

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

При лечении биполярных расстройств, если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении биполярных расстройств, должен проинформировать пациентку, и лечение вальпроатом должно быть прекращено, по возможности рассмотреть переход на альтернативные методы лечения (медикаментозные или не медикаментозные) до зачатия и до прекращения использования контрацепции.

*Беременные женщины*

При лечении биполярных расстройств вальпроат противопоказан при беременности.

При лечении эпилепсии вальпроат противопоказан при беременности, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения и после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроата.

Если у женщины, принимающей вальпроат, наступает беременность, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения. Во время беременности, тонико-клонические приступы и эпилептический статус матери вместе с гипоксией могут представлять собой риск смерти и для матери, и для младенца в утробе матери.

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, рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу вальпроата

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

на несколько малых 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.

Всех беременных пациенток, использующих вальпроат, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата. Следует проводить специализированный пренатальный мониторинг с целью выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития. Прием добавок фолиевой кислоты до беременности может снизить риск дефектов нервной трубки, которые могут возникнуть во время беременности. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы предположить, что фолиевая кислота предотвращает врожденные дефекты или пороки развития, вызываемые воздействием вальпроата.

#### *Риск у новорожденных*

Сообщалось о развитии очень редких случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроат/вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, иногда с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами ферментов.

Поэтому у новорожденных следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы коагуляции и коагулограмму.

Синдром отмены (в частности, агитация, раздражительность, гипервозбудимость, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали лекарственные препараты, содержащие вальпроевую кислоту, во время последнего триместра беременности.

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

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

#### *Лактация*

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Выделение вальпроевой кислоты в грудное молоко составляет около 1-10% от содержания в сыворотке матери.

Препарат может проявлять фармакологические эффекты у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Кормление грудью следует прекратить.

#### *Фертильность*

Случаи аменореи, поликистоза яичников и повышение уровня тестостерона были зарегистрированы у женщин, принимающих вальпроат.

Вальпроат может влиять на фертильность у мужчин. Результаты наблюдений показали обратимость данного явления после прекращения лечения.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

ДЕПАКИН® ХРОНО оказывает воздействие на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами из-за возможных побочных эффектов.

Пациента следует предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комбинированной противосудорожной терапии или в комбинации с бензодиазепинами.

### **Рекомендации по применению**

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

Лечение вальпроатом следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств. Вальпроат не следует назначать девочкам и женщинам детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся пациентом. Если никакое другое лечение не представляется возможным, необходимо действовать согласно Программе по предупреждению беременности. При каждом осмотре следует повторно тщательно оценивать соотношение пользы и риска лечения вальпроатом, как часть регулярного контроля лечения.

В исключительных случаях, когда вальпроат является единственным вариантом лечения во время беременности у женщин с эпилепсией, вальпроат предпочтительно назначать в качестве монотерапии и в минимальной эффективной дозе, если это возможно в лекарственной форме с замедленным высвобождением, чтобы избежать высоких пиковых

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

концентраций препарата в плазме. Суточную дозу препаратов с не пролонгированным высвобождением следует разделить как минимум на две однократные дозы.

#### *Эстроген-содержащие препараты*

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако, эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что может привести к пониженной концентрации вальпроата в сыворотке и потенциально снизить его терапевтический эффект. Клинический ответ (контроль приступов или настроения) должен отслеживаться лечащим врачом при инициации или прекращении приема эстроген-содержащих препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в сыворотке.

#### **Режим дозирования**

##### **1) При эпилепсии**

##### ***Стандартная доза***

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

Оптимальная доза определяется на основании клинического ответа на терапию. Определение уровней вальпроевой кислоты в плазме следует рассматривать наряду с клиническим наблюдением, если не достигнут удовлетворительный контроль приступов или есть подозрение на побочные эффекты.

##### ***Пероральная монотерапия первой линии***

Применение препарата ДЕПАКИН® ХРОНО пролонгированного действия дает возможность применять препарат в качестве однократной суточной дозы.

Средняя суточная доза, предпочтительно принимаемая в начале приема пищи, чаще всего следующая:

- 25 мг/кг для новорожденных и детей
- 20-25 мг/кг для подростков
- 20 мг/кг для взрослых
- 15-20 мг/кг для пожилых пациентов

По возможности, лечение препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО следует вводить постепенно, начиная с суточной дозы 10-15 мг/кг, затем ее повышают каждые 2-3 дня, таким образом оптимальная доза будет достигнута примерно в течение недели. Стадию наблюдения можно начинать, если следующие дозы были достигнуты в случае монотерапии:

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

15 мг/кг/ в сутки для пожилых пациентов, 20 мг/кг/ в сутки для взрослых и подростков и 25 мг/кг/ в сутки для детей и младенцев. Если клиническая эффективность достигнута, эту дозу следует поддерживать. Суточные дозы более 25 мг/кг для пожилых пациентов, более 30 мг/кг для взрослых и подростков и более 35 мг/кг для детей и младенцев, особенно в монотерапии, редко бывают необходимы.

Тем не менее, если эпилептические приступы не поддаются контролю на этих дозах, доза может быть повышена. Суточные дозы более 50 мг/кг желательно разделить на 3 приема в течение суток и следует увеличить мониторинг клинических и лабораторных анализов.

### ***Комбинированное применение препарата ДЕПАКИН® ХРОНО и других противозепилептических препаратов***

Если пациент принимает прочие противозепилептические препараты, лечение препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО следует вводить постепенно, в качестве монотерапии первой линии. Назначаемая средняя суточная доза, которая должна быть получена, обычно такая же, как в монотерапии. Однако, в определённых случаях, может возникнуть необходимость повышения дозы с 5 до 10 мг/кг, по сравнению с монотерапией.

Влияние препарата ДЕПАКИН® ХРОНО на другие противозепилептические препараты необходимо принять во внимание

### ***Замена противозепилептического лечения на препарат ДЕПАКИН® ХРОНО***

Переход от лечения другими противозепилептическими препаратами на ДЕПАКИН® ХРОНО в качестве монотерапии следует начинать постепенно, в точности, как и начало монотерапии первой линии. Дозу некоторых ранее назначенных противозепилептических препаратов, в основном барбитуратов, следует снизить в период начала лечения препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО, затем постепенно снижать до полного прекращения приема противозепилептического препарата. Это занимает от 2 до 8 недель.

## **2) При маниакальных эпизодах, связанных с биполярными расстройствами**

Рекомендуемая начальная доза 20 мг/кг/в сутки. Данную дозу следует увеличить как можно быстрее для достижения минимальной терапевтически эффективной дозы, которая позволит получить желаемый клинический эффект.

Уровень вальпроата в плазме, равный 45 - 125 мкг/мл, обычно позволяет достигнуть желаемого терапевтического эффекта. Рекомендуемая

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

поддерживающая доза, применяемая для лечения биполярных расстройств, варьирует от 1000 мг до 2000 мг в сутки. В очень редких случаях суточную дозу можно повысить максимум до 3000 мг. Дозы должны быть скорректированы в соответствии с индивидуальным клиническим ответом.

### **Особые группы пациентов**

#### *Дети и подростки*

Эффективность и безопасность препарата ДЕПАКИН® ХРОНО для лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами, не были изучены у пациентов младше 18 лет.

### **3) Для профилактики рецидива маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами**

Доза, назначаемая для профилактики рецидива, должна быть минимальной, достаточной для достижения надлежащего контроля острого маниакального симптома у пациента. Максимальная суточная доза в 3000 мг не должна быть превышена.

#### **Способ применения**

Для приема внутрь.

Таблетки ДЕПАКИН® ХРОНО делимые следует принимать, запивая половиной стакана воды, молока или другого безалкогольного напитка.

Учитывая процесс замедленного высвобождения и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс не всасывается из пищеварительного тракта; он выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.

#### **Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

*Симптомы:* признаки острой массивной передозировки обычно включают кому, которая может быть более или менее глубокой с мышечной гипотонией, гипорефлексия, миоз, снижение автономии дыхательной функции, метаболический ацидоз, гипотензия и коллапс/кардиогенный шок.

При массивной передозировке были зарегистрировано несколько случаев летального исхода. Как правило, прогноз для такого отравления в целом благоприятный. Несмотря на это, симптомы передозировки могут варьировать, а также сообщалось о развитии судорожных приступов при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Описаны случаи внутричерепной гипертензии, возникающей из-за отека мозга.

В случае передозировки содержание натрия в составе препарата ДЕПАКИН® ХРОНО может вызвать гипернатриемию.

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

## *Лечение*

Следующие меры должны быть проведены в стационаре в течение 10-12 ч после приема препарата: промывание желудка, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Налоксон был применен успешно в нескольких отдельных случаях. При массивной передозировке гемодиализ и гемоперфузия показали свою эффективность.

## **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

### Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы

#### *Часто:*

- анемия, тромбоцитопения

#### *Нечасто:*

- панцитопения, лейкопения.

#### *Редко:*

- аплазия костного мозга, включая эритробластопению, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз
- нарушения со стороны свертывания крови по типу болезни Виллебранда I типа. Рекомендуются выполнять гематологические тесты (общий клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, время кровотечения и коагуляционные тесты, включая определение уровня фактора VIII) перед началом терапии, а также если у пациента планируется хирургическое вмешательство или в случае возникновения гематомы или спонтанного кровотечения).

### Врожденные, семейные и генетические расстройства

- врожденные аномалии развития, нарушения неврологического развития.

### Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

#### *Часто:*

- потеря слуха (иногда необратимая)

#### *Неизвестно:*

- шум в ушах

### Нарушения со стороны эндокринной системы

#### *Не часто:*

- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение уровня андрогенов)

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*Редко:*

- гипотиреоз

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

##### Панкреатит

*Нечасто:*

- панкреатит, иногда с летальным исходом (в случае острой абдоминальной боли пациентам, принимающим вальпроат натрия/вальпроевую кислоту, рекомендуется срочное медицинское обследование относительно содержания панкреатического фермента, другие соответствующие исследования)

#### Тошнота/ нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень часто:*

- тошнота

*Часто:*

- рвота
- нарушения со стороны десен (в основном гиперплазия десен), стоматит
- боль в эпигастральной области, диарея, которая, как правило, исчезает через несколько дней без прекращения лечения (частота данных побочных явлений может существенно понизиться при постепенном введении препарата ДЕПАКИН® ХРОНО и в начале приема пищи; необходимо симптоматическое лечение у этих пациентов)

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Нечасто:*

- нетяжелая форма периферического отека, гипотермия

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

##### Заболевание печени

*Условия появления*

Возможны серьезные поражения печени, иногда с летальным исходом у пациентов, получающих ДЕПАКИН® ХРОНО вместе с другими препаратами.

Наибольшее число побочных реакций возможно у младенцев и детей младше 3 лет с тяжелой формой эпилепсии, в частности, связанной с поражением головного мозга, умственной отсталостью и/или генетическими метаболическими или дегенеративными заболеваниями. У пациентов старше 3 лет частота возникновения данных побочных реакций значительно снижается и постепенно снижается с возрастом.

В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдаются в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями, и чаще

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе



всего при комбинированном противоэпилептическом лечении.

#### Предупреждающие признаки и выявление

Ранняя диагностика основана прежде всего на клинических данных.

В частности, следует принимать во внимание два типа состояний, особенно у пациентов из группы риска, которые могут предшествовать желтухе (см. раздел «Условия появления»):

- во-первых, неспецифические признаки, обычно появляющиеся внезапно, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе

- во-вторых, рецидив эпилептических приступов.

Рекомендуется поставить в известность пациентов, а если это дети, то их семьи, что при появлении таких клинических симптомов следует немедленно обратиться к врачу. Кроме обследований, включающих в себя клинический осмотр и лабораторную диагностику, следует сразу же выполнить функциональные пробы печени.

Среди стандартных тестов наиболее уместны тесты, отражающие синтез белка, и, особенно, уровень протромбина. В случае подтверждения аномально низкого уровня протромбина, особенно, если также отмечаются прочие аномальные отклонения в лабораторных анализах (значительное понижение уровня фибриногена и факторов свертывания, повышение уровня билирубина, трансаминаз) лечение препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО должно быть прекращено.

#### Результаты обследований

*Редко:*

- снижение количества коагуляционных факторов, аномальные результаты коагуляционных тестов (например, повышение протромбинового времени, повышение активированного частичного тромбoplastинового времени, увеличение тромбинового времени, повышение МНО).

В результате приема препарата ДЕПАКИН® ХРОНО количество тромбоцитов в крови может снижаться до 10 000-30 000 / мм<sup>3</sup>. Часто этот эффект является дозозависимым и временным. Рекомендуется выполнять подсчет количества тромбоцитов до начала лечения и через 3-6 месяцев после его начала, а также перед любым хирургическим вмешательством, особенно если применять дозы выше 30 мг/кг/сут.

*Редко:* дефицит биотина/ биотинидазы

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Часто:*

- повышение массы тела (5-10 % пациентов), в частности у подростков и

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

молодых женщин. Ввиду того, что повышение веса может ухудшить клинические симптомы синдрома поликистозных яичников, вес пациента должен тщательно контролироваться.

- гипонатриемия.

*Редко:*

- гипераммониемия, ожирение

Сообщалось о случаях изолированной и умеренной гипераммонемии без существенных изменений функциональных проб печени. Это не должно служить причиной прекращения лечения, если клинические симптомы отсутствуют. Однако, если гипераммониемия сопровождается неврологическими симптомами, требуются дополнительные исследования Скелетно-мышечные и системные заболевания

*Нечасто:*

- снижение минеральной плотности кости, остеопения, остеопороз и патологические переломы (при длительном лечении вальпроевой кислотой). Механизм действия вальпроевой кислоты на костный метаболизм, однако, еще не известен

Доброкачественные, злокачественные и новообразования неопределенного характера (включая кисты и полипы)

*Редко:*

- миелодиспластические синдромы

Нарушения со стороны нервной системы

*Очень часто:*

- тремор

*Часто:*

- экстрапирамидальные расстройства (иногда необратимые), ступор, сонливость, судороги, расстройства памяти, головная боль, нистагм, головокружение (обычно появляется через несколько минут после внутривенной инъекции и в основном самопроизвольно проходит через несколько минут)

*Нечасто:*

- кома, энцефалопатия, летаргия, обратимый синдром Паркинсона, атаксия, парестезия, аггравация приступов

*Редко:*

- обратимая деменция с атрофией мозга, когнитивные нарушения

- гиперреактивность, раздражительность (сообщалось о нескольких случаях гиперактивности и раздражительности в начале лечения, в основном у детей)

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Неврологические эффекты, такие как обнубияция (обычно легко обратимые), очень редко сообщались у пациентов, которым назначался вальпроат натрия в комбинации

с другими противоэпилептическими средствами, преимущественно фенобарбиталом, без постепенного введения.

- ступор, летаргия, иногда ведущие к преходящей коме/энцефалопатии (как правило, случаи были изолированными или связанными с рецидивом приступов во время терапии, регрессировали при отмене лечения или после снижения дозы). Такие случаи зачастую появляются во время политерапии (особенно в комбинации с фенобарбиталом и топираматом) или после внезапного повышения доз вальпроата натрия.

#### Нарушения со стороны зрения

*Частота неизвестна:*

- диплопия

#### Беременность, послеродовой период и перинатальные заболевания

- когнитивные нарушения вследствие внутриутробного воздействия вальпроата

#### Психические расстройства

*Часто:*

- спутанность сознания, агрессивность, ажитация, расстройство внимания

*Нечасто:*

- спутанное сознание, галлюцинации

*Редко:*

- нарушение поведения, психомоторная гиперактивность, неспособность к обучению. Эти нежелательные явления наблюдались в основном у детей.

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Часто:*

- непроизвольное мочеиспускание

*Нечасто:*

- почечная недостаточность

*Редко:*

- тубулоинтерстициальный нефрит, энурез, синдром Фанкони, патофизиологический механизм которого, однако, пока еще не ясен

#### Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез

*Часто:*

- нарушение менструального цикла

*Нечасто:*

- аменорея

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*Редко:*

- мужское бесплодие, поликистоз яичников

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

*Нечасто:*

- плевральный выпот

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Часто:*

- гиперчувствительность
- преходящее и/или дозозависимое выпадение волос
- нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа

*Нечасто:*

- ангионевротический отек, сыпь

*Редко:*

- синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, полиформная эритема, синдром лекарственной непереносимости или DRESS-синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями).
- заболевания волос (аномальная структура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос)

Нарушение со стороны сосудов

*Часто:*

- кровоизлияние.

*Нечасто:*

- васкулит.

**При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

**РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**<http://www.ndda.kz>**

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

*активные вещества:* натрия вальпроат 199,8 мг,  
вальпроевая кислота 87,0 мг, (что соответствует 300 мг натрия вальпроата)

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза 4000, этилцеллюлоза, сахарин натрия, кремния диоксид коллоидный гидратированный.

*состав оболочки:* гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E171), полиакрилатная дисперсия 30%.

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета, с разделительной риской.

**Форма выпуска и упаковка**

По 50 таблеток в полипропиленовый контейнер с полиэтиленовой пробкой и осушителем.

По 2 контейнера вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Санофи Винтроп Индустрия

1, Rue De La Vierge, Ambares et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex,

Франция Тел.: +41 58 440 21 00

e-mail: info.fr@sanofi.com

**Держатель регистрационного удостоверения**

Санофи Авентис С. А.

3, route de Montfleury 1214 Вернье, Швейцария

Тел.: +41 58 440 21 00

e-mail: contact.ch@sanofi.com

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев, 187Б

Тел.: +7 (727) 244 50 96

e-mail: [info.KZ@emailph4.aventis.com](mailto:info.KZ@emailph4.aventis.com);

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

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе

Решение: N033637

Дата решения: 06.11.2020

Фамилия, имя, отчество (при его наличии) руководителя государственного органа (или уполномоченное лицо): Ахметниязова Л. М.

(Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг)

Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года «Об электронном документе и электронной цифровой подписи» равнозначен документу на бумажном носителе