МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005197/08-150914
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Депакин® Хроносфера™

Гранулы пролонгированного действия, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг

«Санофи Винтроп Индустрия» Франция

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 150914 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ** | **Беременность и период грудного вскармливания**<br>***Фертильность***<br>У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. раздел «Побочное действие»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел «Побочное действие»). |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***Беременность*** | ***Беременность*** |
| *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности* | *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности* |
| Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода. | Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода. |
| *Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности.* | *Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности.* |
| Экспериментальные репродуктивные исследования, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. | Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. |
| Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития | Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов. | развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы, гипоспадии; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов. Данные мета-анализа, включавщего регистрационные и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими во время беременности вальпроевую кислоту в монотерапии, составляла 10,73 %. Имеющиеся данные указывают на дозозависимость неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на плод. |
| Имеющиеся данные предполагают существование причинно- | Имеющиеся данные предполагают существование причинно- |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с вальпроевой кислотой из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.<br><br>Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся | следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития, в частности снижения вербального IQ, у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.<br>Также сообщалось о развитии различных аутистических |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.<br>Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой.<br><br>В связи с вышеизложенным, Депакин® Хроносфера™ не должен | расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.<br>Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).<br>Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.<br>В связи с вышеизложенным, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| применяться при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.<br>Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера™ или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая Депакин® Хроносфера™, планирует беременность.<br>Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™.<br>Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.<br>Если женщина планирует | Депакин® Хроносфера™ не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.<br>Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера™ или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая Депакин® Хроносфера™, планирует беременность.<br>Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™.<br>Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| беременность или забеременела, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний.<br><br>- При показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой.<br>- При показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом вальпроевой кислотой все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять ее в наименьшей эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности | пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.<br>Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний.<br>- При показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой.<br>- При показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® Хроносфера™ все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| предпочтительным является применение лекарственных форм медленного высвобождения.<br>- Кроме этого за месяц до зачатия и в течение 2-х месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг в сутки), так как это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки.<br>- Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. | отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.<br>До наступления беременности к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг в сутки) для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки.<br>Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. |
| *Риск для новорожденных*<br>Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром, связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Также | *Риск для новорожденных*<br>Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. | факторов свертываемости крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла иметь летальный исход. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. |
| Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму. | Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими лечение вальпроевой кислотой во время беременности, следует обязательно определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму. |
| Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту. | Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту.<br>Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | вальпроевую кислоту во время беременности. |
| ***Период кормления грудью*** | ***Период грудного вскармливания*** |
| Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10% от ее концентрации в сыворотке крови. | Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10 % от ее концентрации в сыворотке крови. |
| Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™ матери могут рассмотреть вопрос о кормлении грудью, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения | Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™ матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. |
| **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** | **Побочное действие** |
| Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень частые ≥10%; частые ≥1 и <10%; нечастые ≥0,1 и <1%; редкие ≥0,01 и <0,1%; очень редкие <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся | Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %, неизвестная частота |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР). | (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР). |
| ***Врожденные, наследственные и генетические нарушения*** | ***Врожденные, наследственные и генетические нарушения*** |
| Тератогенный риск (см. «см. раздел «Беременность и период кормления грудью»). | Тератогенный риск (см. «см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). |
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** | ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*** |
| *Частые* | *Часто:* анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»). |
| Тромбоцитопения. | *Нечасто:* панцитопения, лейкопения. |
| *Редкие* | После отмены препарата картина крови возвращается к норме. |
| Панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка. | *Редко*: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, агранулоцитоз; макроцитарная анемия, макроцитоз, снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, |
| *Неизвестная частота* | |
| Агранулоцитоз, изолированное, особенно при применении высоких доз, снижение содержания фибриногена в крови и удлинении протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| фазу агрегации тромбоцитов). | увеличение тромбинового времени, увеличение МНО (международного нормализированного отношения) (см. раздел «Особые указания»). Появление спонтанных синяков и кровотечения требуют отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования. |
| | ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Часто:* увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников). |
| ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Частые* Преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость. *Нечастые* Атаксия. Редкие Экстрапирамидные расстройства, | ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто:* тремор. *Часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение, которое может возникать через несколько минут после внутривенной инъекции и |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| которые могут быть необратимыми, включая обратимый паркинсонизм.<br>*Очень редкие*<br>Деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимые в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Несколько случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть изолированными или сочетаться с учащением частоты судорожных припадков (несмотря на лечение), уменьшающейся при отмене препарата или уменьшении его дозы. Эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.<br>Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование) (см. раздел «Особые указания»).<br>***Нарушения со стороны органа*** | исчезать спонтанно в течение нескольких минут.<br>*Нечасто:* кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия.<br>*Редко:* обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства.<br>*Неизвестная частота*: седация, настороженность.<br>*Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.<br>***Нарушения со стороны органа*** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***слуха и лабиринтные нарушения*** | ***слуха и лабиринтные нарушения*** |
| *Редкие* | *Часто:* глухота. |
| Обратимая или необратимая глухота. | ***Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*** |
| ***Нарушения со стороны органа зрения*** | *Нечасто:* плевральный выпот. |
| *Неизвестная частота* | |
| Диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами. | |
| ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*** | ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** |
| *Частые* | *Очень часто:* тошнота. |
| В начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней. | *Часто:* боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. |
| *Очень редкие* | *Нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (см. раздел «Особые указания»). |
| Панкреатит, иногда с летальным исходом. | |
| ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** | ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** |
| *Очень редкие* | *Редко:* энурез, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением |
| Энурез. | |
| Имелось несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| развития которого пока неясен. | канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен. |
| ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** | ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** |
| *Частые* | *Часто:* реакции |
| Преходящая или дозозависимая алопеция. | гиперчувствительности, например, крапивница; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая адрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»). |
| | *Нечасто:* ангионевротический отек, сыпь. |
| *Очень редкие* | *Редко:* токсический эпидермальный |
| Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса- | некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Джонсона, многоформная эритема, сыпь.<br><br>***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***<br>*Частые* | синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).<br>*Очень редко*: гирсутизм, акне.<br>***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***<br>*Нечасто:* уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен.<br>*Редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»).<br>***Нарушения со стороны эндокринной системы***<br>*Нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения.<br>*Редко*: гипотиреоз (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).<br>***Нарушения со стороны обмена*** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата.<br>*Очень редкие*<br>Гипонатриемия.<br>Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.<br><br>***Нарушения со стороны сосудов*** | ***веществ и питания***<br>*Часто:* гипонатриемия.<br>*Редко:* гипераммониемия (могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые могут не требовать прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гиперамомониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.<br>***Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы)***<br>*Редко:* миелодиспластический синдром.<br>***Нарушения со стороны сосудов***<br>*Часто*: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Редкие*<br>Васкулит.<br>***Общие расстройства и нарушения в месте введения***<br>*Частые*<br>Увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует проводить обследование на предмет исключения этой патологии.<br>*Очень редкие*<br>Небольшие периферические отеки.<br>***Нарушения со стороны иммунной системы***<br>*Неизвестная частота*<br>Ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница.<br>***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***<br>*Редкие*<br>Поражения печени. | «Особые указания» и «Беременность и период грудного вскармливания»).<br>*Нечасто*: васкулит.<br>***Общие расстройства и изменения в месте введения***<br>*Нечасто:* нетяжелые периферические отеки.<br>***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***<br>*Часто:* поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях со смертельным исходом (см. раздел «Особые указания»). |
| ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** | ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** |
| *Редкие* | *Часто:* дисменорея. |
| Аменорея и дисменорея. | *Нечасто*: аменорея. |
| *Неизвестная частота* | *Редко:* мужское бесплодие, поликистоз яичников. |
| Мужское бесплодие. | |
| ***Нарушения психики*** | ***Нарушения психики*** |
| *Нечастые* | *Часто:* состояние спутанности сознания, агрессивность, ажитация, нарушение внимания (агрессивность, ажитация, нарушение внимания в основном наблюдались у пациентов детского возраста). |
| Раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения, | |
| *Редкие* | *Редко*: поведенческие расстройства, |
| Изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия.<br>*Неизвестная частота*<br>Галлюцинации.<br><br>**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** | психомоторная гиперактивность, нарушения способности к обучению (эти нежелательные реакции в основном наблюдались у пациентов детского возраста).<br>**Особые указания**<br>Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.<br>Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.<br>Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму). |
| ***Тяжелое поражение печени***<br>*Предрасполагающие факторы*<br>Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний. | ***Тяжелое поражение печени***<br>*Предрасполагающие факторы*<br>Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота). |
| После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения. | После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии. |
| *Симптомы, подозрительные на поражение печени*<br>Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов | *Симптомы, подозрительные на поражение печени*<br>Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| группы риска (см. выше):<br>- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;<br>- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.<br>Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.<br>*Выявление*<br>Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее | группы риска (см. выше):<br>- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;<br>- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.<br>Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В этих случаях пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.<br>*Выявление*<br>Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера ™. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, так как они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота. | исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения терапии. |
| ***Панкреатит*** | ***Панкреатит*** |
| Дети младшего возраста находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые | Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение. | Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение. |
| ***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов | ***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен.<br><br>Поэтому пациентов, получающих Депакин® Хроносфера™, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.<br><br>***Карбапенемы***<br>Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).<br>***Женщины детородного возраста***<br>При применении препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить | противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен.<br>Поэтому пациентов, принимающих Депакин® Хроносфера™, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.<br>***Карбапенемы***<br>Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).<br>***Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины***<br>При применении препарата у |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. | женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательно оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). |
| ***Методы контроля безопасности лечения препаратом Депакин® Хроносфера™*** Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства | |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| противоэпилептических препаратов, возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.<br>Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).<br>***Дети***<br>У детей младше трехлетнего возраста в случае необходимости | ***Дети***<br>У детей младше трехлетнего возраста в случае необходимости |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| применения препарата рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.<br>У детей моложе 3-х лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.<br>***Почечная недостаточность***<br>Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.<br>***Недостаточность ферментов*** | применения препарата рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.<br>У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.<br>***Почечная недостаточность***<br>Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.<br>***Недостаточность ферментов*** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***карбамидного цикла***<br>При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.<br>У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.<br><br>***Пациенты с системной красной волчанкой*** | ***карбамидного цикла***<br>При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.<br>У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.<br>***Пациенты с системной красной волчанкой*** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® Хроносфера™ нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой. | Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® Хроносфера™ нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой. |
| ***Увеличение массы тела*** | ***Увеличение массы тела*** |
| Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму. | Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму. |
| ***Этанол*** | ***Этанол*** |
| Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. | Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. |
| | ***Пациенты с сахарным диабетом*** |
| | Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. |
| **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ ИЛИ ЗАНИМАТЬСЯ ДРУГИМИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ ВИДАМИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**<br>В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости, особенно в случаях комбинированной противоэпилептической терапии и в сочетании с бензодиазепинами). | **Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**<br>Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® Хроносфера™ с бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). |
| **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ** | **Условия хранения**<br>При температуре не выше 25 °С. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| При температуре не выше 25 °С.<br>Не охлаждать и не замораживать.<br>Хранить в недоступном для детей месте.<br>Список Б.<br>**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**<br>По рецепту.<br><br>**Производитель**<br>«Санофи Винтроп Индустрия» - 82 авеню Распай, 94250, Жантийи, Франция | Не охлаждать и не замораживать.<br>Хранить в недоступном для детей месте.<br><br>**Условия отпуска**<br>Отпускается по рецепту.<br>**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**<br>Санофи Винтроп Индустрия, Франция<br>**Производитель**<br>Санофи Винтроп Индустрия, Франция.<br>Sanofi Winthrop Industrie<br>196, rue du Marechal Juin – 45200 AMILLY, France. |

Зам руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова