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 № 6

Дата внесения Изменения «____» 281116 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) 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 %; частота неизвестна (когда по имеющимся данным оценить частоту развития НР не представляется возможным). ***Врожденные, наследственные и генетические нарушения*** Тератогенный риск (см. раздел	**Побочное действие** Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) 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 %; частота неизвестна (когда по имеющимся данным оценить частоту развития НР не представляется возможным). ***Врожденные, наследственные и генетические нарушения*** Тератогенный риск (см. раздел

Старая редакция	Новая редакция
«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).	«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
Часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).	*Часто:* анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).
Нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения.	*Нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения.
Лейкопения и панцитопения могут быть, как с депрессией костного мозга, так и без нее.	Лейкопения и панцитопения могут быть, как с депрессией костного мозга, так и без нее.
После отмены препарата картина крови возвращается к норме.	После отмены препарата картина крови возвращается к норме.
Редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени,	*Редко*: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени,

Старая редакция	Новая редакция
увеличение МНО [международного нормализированного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Редко:* дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто:* тремор. *Часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут). *Нечасто:* кома*, энцефалопатия*,	увеличение МНО [Международного нормализированного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Редко:* дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто:* тремор. *Часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут). *Нечасто:* кома*, энцефалопатия*,

Старая редакция	Новая редакция
летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия. *Редко:* обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства. *Частота неизвестна:* седация. *Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты. ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** *Часто:* обратимая и необратимая	летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог (см. раздел «Особые указания»). *Редко:* обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства. *Частота неизвестна:* седация. *Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Старая редакция	Новая редакция
глухота. ***Нарушения со стороны органа зрения*** *Частота неизвестна*: диплопия. ***Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*** *Нечасто:* плевральный выпот. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** *Очень часто:* тошнота. *Часто:* рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды. *Нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в	***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** *Часто:* обратимая и необратимая глухота. ***Нарушения со стороны органа зрения*** *Частота неизвестна*: диплопия. ***Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*** *Нечасто:* плевральный выпот. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** *Очень часто:* тошнота. *Часто:* рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды. *Нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие

100211

Старая редакция	Новая редакция
животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»). *Частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Нечасто:* почечная недостаточность. *Редко:* энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** *Часто:* реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос	панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»). *Частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Нечасто:* почечная недостаточность. *Редко:* энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** *Часто:* реакции гиперчувствительности, например,

Старая редакция	Новая редакция
(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»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа. *Нечасто:* ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]), гирсутизм, акне. *Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными	крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную 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»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа. *Нечасто:* ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]). *Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-

Старая редакция	Новая редакция
симптомами (DRESS-синдром). ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** *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. *Редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания). ***Нарушения со стороны эндокринной системы*** *Нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови). *Редко*: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в	Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** *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. *Редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания). ***Нарушения со стороны эндокринной системы*** *Нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение

Старая редакция	Новая редакция
период грудного вскармливания»). ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** *Часто:* гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников). *Редко:* гипераммониемия* (см. раздел «Особые указания»), ожирение. *Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют 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	концентраций андрогенов в крови). *Редко*: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** *Часто:* гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников). *Редко:* гипераммониемия* (см. раздел «Особые указания»), ожирение. *Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гиперамомониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов),

Старая редакция	Новая редакция
обследования (см. раздел «Особые указания»). ***Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы)*** *Редко:* миелодиспластический синдром. ***Нарушения со стороны сосудов*** *Часто*: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). *Нечасто*: васкулит. ***Общие расстройства и изменения в месте введения*** *Нечасто:* гипотермия, нетяжелые периферические отеки. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Часто:* поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания	которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел «Особые указания»). ***Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы)*** *Редко:* миелодиспластический синдром. ***Нарушения со стороны сосудов*** *Часто*: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). *Нечасто*: васкулит. ***Общие расстройства и изменения в месте введения*** *Нечасто:* гипотермия, нетяжелые периферические отеки. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Часто:* поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение

Старая редакция	Новая редакция
фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях - со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печения (см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** *Часто:* дисменорея. *Нечасто*: аменорея. *Редко:* мужское бесплодие, поликистоз яичников. *Частота неизвестна:* нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея. ***Нарушения психики*** *Часто:* состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими	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; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** *Часто:* дисменорея. *Нечасто*: аменорея. *Редко:* мужское бесплодие, поликистоз яичников. *Частота неизвестна:* нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея. ***Нарушения психики*** *Часто:* состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*,

Старая редакция	Новая редакция
противосудорожными препаратами). *Редко*: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста. **Особые указания** 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 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	нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами). *Редко*: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста. **Особые указания** 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 противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно

100211

Старая редакция	Новая редакция
пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты. ***Тяжелое поражение печени*** *Предрасполагающие факторы* Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов; дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными	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 дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты. ***Тяжелое поражение печени*** *Предрасполагающие факторы* Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько

Старая редакция	Новая редакция
приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; 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, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии. *Симптомы, подозрительные на поражение печени* Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать	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; 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, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии. *Симптомы, подозрительные на поражение печени* Для ранней диагностики поражения

Старая редакция	Новая редакция
внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше): - неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; - возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата 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. *Выявление* Определение функциональных проб печени следует проводить перед	печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше): - неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; - возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата 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.

Старая редакция	Новая редакция
началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. 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 «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть	*Выявление* Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. 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 «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера. С целью

Старая редакция	Новая редакция
также прекращен. ***Панкреатит*** Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны	предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен. ***Панкреатит*** Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

100211

Старая редакция	Новая редакция
быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено, и должно быть начато соответствующее лечение. ***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты, (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты	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 должно быть начато соответствующее лечение. ***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты, (в том числе, увеличение этого

Старая редакция	Новая редакция
по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® Хроносфера, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и 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. ***Карбапенемы*** Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами). ***Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них*** Вальпроевая кислота может	риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® Хроносфера, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и 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. ***Карбапенемы*** Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами). ***Пациенты с установленными митохондриальными***

Старая редакция	Новая редакция
инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую	***заболеваниями или подозрением на них*** Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких

Старая редакция	Новая редакция
энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»).	заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»). ***Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог*** Как и при применении других противоэпилептических препаратов,

Старая редакция	Новая редакция
	при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось, вместо улучшения, обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел «Побочное действие»).
Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины Препарат Депакин® Хроносфера не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и физического развития у детей, которые внутриутробно были подвергнуты воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно переоценивать отношение польза/риск в следующих случаях: во время регулярного пересмотра лечения,	***Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины*** Препарат Депакин® Хроносфера не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и физического развития у детей,

100211

Старая редакция	Новая редакция
при достижении девочкой половой зрелости и, в срочном порядке, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту. Во время лечения вальпроевой кислотой женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции, и ~~они должны~~ быть проинформированы о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»). Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю информацию о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности. В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен	которые внутриутробно были подвергнуты воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно переоценивать отношение польза/риск в следующих случаях: во время регулярного пересмотра лечения, при достижении девочкой половой зрелости и, в срочном порядке, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту. Во время лечения вальпроевой кислотой женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции и быть проинформированы о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»). Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю

Старая редакция	Новая редакция
удостовериться в том, что пациентка понимает: • природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного действия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка; • необходимость использования эффективной контрацепции; • необходимость регулярного пересмотра лечения; • необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности. Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно, перевести на альтернативное лечение перед тем, как она предпримет попытку зачатия (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).	информацию о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности. В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен удостовериться в том, что пациентка понимает: • природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного действия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка; • необходимость использования эффективной контрацепции; • необходимость регулярного пересмотра лечения; • необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности. Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно,

Старая редакция	Новая редакция
Лечение вальпроевой кислотой следует продолжать только после того, как врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку для нее соотношения пользы и рисков от лечения. ***Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше трехлетнего возраста)*** У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости 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. У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском	перевести на альтернативное лечение перед тем, как она предпримет попытку зачатия (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Лечение вальпроевой кислотой следует продолжать только после того, как врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку соотношения пользы и рисков от лечения препаратом для пациентки. ***Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше трехлетнего возраста)*** У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости 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

Старая редакция	Новая редакция
токсического воздействия на печень. ***Почечная недостаточность*** Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. ***Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)*** При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел «Противопоказания»). У детей с необъяснимыми	риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень. ***Почечная недостаточность*** Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. ***Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)*** При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со

Старая редакция	Новая редакция
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 (см. раздел «Противопоказания»). ***Пациенты 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 применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой. ***Увеличение массы тела*** Пациентов следует предупредить о	ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел «Противопоказания»). 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 (см. раздел «Противопоказания»). ***Пациенты с системной красной волчанкой*** Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® Хроносфера нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его

Старая редакция	Новая редакция
риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном, диетические, для сведения этого явления к минимуму. ***Пациенты с сахарным диабетом*** Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. ***Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)*** В *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях.	применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой. ***Увеличение массы тела*** Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном, диетические, для сведения этого явления к минимуму. ***Пациенты с сахарным диабетом*** Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. ***Пациенты, инфицированные***

100211

Старая редакция	Новая редакция
Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro,* для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. ***Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II*** Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. ***Этанол*** Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется	***вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)*** В *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro,* для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. ***Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II*** Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о

100211

Старая редакция	Новая редакция
употребление этанола. ***Другие особые указания*** Инертная матрица препарата Депакин® Хроносфера (препарата пролонгированного высвобождения) связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится с каловыми массами.	более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. ***Этанол*** Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. ***Другие особые указания*** Инертная матрица препарата Депакин® Хроносфера (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится с каловыми массами.

Зам руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова

ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4