

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Миродеп, 100 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: вальпроевая кислота

Каждый мл раствора содержит 100 мг вальпроата натрия (эквивалент вальпроевой кислоты 86,78 мг).

Каждая ампула объемом 5 мл содержит 500 мг вальпроата натрия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная или светло-жёлтая жидкость.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Временное замещение пероральных лекарственных форм вальпроевой кислоты (применение которых в силу разных причин невозможно):

- лечение эпилепсии (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами) взрослых и детей с момента рождения:
  - генерализованные эпилептические приступы (абсансы, атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические);
  - синдром Леннокса-Гасто;
  - парциальные эпилептические приступы (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без неё).
- профилактика фебрильных судорог у детей (когда такая профилактика необходима).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Терапия препаратом Миродеп должна проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения эпилепсии.

**Режим дозирования**

Суточную дозу вальпроевой кислоты следует подбирать индивидуально и корректировать в зависимости от возраста, массы тела и индивидуальной чувствительности. Целью терапии должен быть оптимальный контроль эпилептических приступов при использовании минимальной дозы препарата. Предпочтительным является применение препарата Миродеп в монотерапии и в наименьших эффективных дозах.

Чёткой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено, оптимальную дозу следует подбирать, главным образом, на основе клинического эффекта. Определение концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови может рассматриваться в качестве дополнения к клиническому наблюдению (особенно в случаях если эпилепсия не поддается контролю или

подозревается развитие побочных эффектов). Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л).

*Простая замещающая терапия (например, перед хирургическим вмешательством)*

Пациентам, которые уже успешно перорально получали препараты вальпроевой кислоты, лечение может быть продолжено в их текущей дозировке с использованием непрерывной или повторной инфузии.

Через 4–6 часов после последней пероральной дозы внутривенно вводят препарат Миродеп, разведенный 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций:

- в виде непрерывной инфузии (в течение 24 часов) ранее применявшейся пероральной суточной дозы вальпроевой кислоты

или

- в виде 4-х инфузий, продолжительностью по 1 часу каждая (в этом случае с каждой инфузией вводится 25% ранее применявшейся суточной дозы).

Обычная средняя доза составляет 20–30 мг/кг/сутки.

*Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови*

Осуществляется внутривенное болюсное введение препарата в дозе 10–15 мг/кг в течение 3–5 мин; затем введение продолжают в виде постоянной внутривенной инфузии со скоростью 1 мг/кг/час, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. В дальнейшем скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины. Максимальная суточная доза — 2500 мг.

Внутривенное введение вальпроевой кислоты как можно скорее следует заменять пероральной терапией вальпроатами.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата вальпроевой кислоты может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учётом клинического состояния пациента.

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением контроля над приступами эпилепсии.

*Пациенты с нарушением функции почек и/или гипопроотеинемией*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и/или гипопроотеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови). Вальпроевая кислота выводится в процессе гемодиализа. По результатам клинического наблюдения за пациентами с ХПН, находящихся на гемодиализе, в дни его проведения требуется увеличение дозы вальпроевой кислоты.

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

В случае наступления беременности препараты вальпроевой кислоты могут причинить серьёзный вред будущему ребенку. Во время лечения необходимо применять эффективные способы контрацепции.

Вальпроат не следует применять у подростков женского пола и женщин репродуктивного возраста, за исключением случаев неэффективности или непереносимости других методов лечения. В этом случае вальпроат следует назначать и назначать в соответствии с программой профилактики вальпроатной беременности. Если женщина планирует беременность или забеременела, ей следует немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Лечение следует начинать в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. раздел 4.4.), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать отношение риск/польза. Предпочтительным является применение препарата Миродеп в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточная доза должна делиться, как минимум, на 2 равные дозы.

#### Способ применения

Внутривенно (струйно в течение 3–5 минут, капельно в течение суток, либо капельно в виде 4-х инфузий продолжительностью по 1 часу каждая).

Если внутривенно вводятся и другие препараты, препарат Миродеп следует вводить по отдельной системе вливания.

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата Миродеп перед введением см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к вальпроевой кислоте (и её солям), вальпромиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острый и хронический гепатит;
- тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе пациента и/или у близких кровных родственников;
- тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжёлые нарушения функции печени и/или поджелудочной железы;
- печёночная порфирия;
- установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент  $\gamma$ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами  $\gamma$ -полимеразы (см. раздел 4.4.);
- установленные нарушения карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел 4.4.);
- установленный первичный системный дефицит карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- одновременный приём мефлохина, препаратов зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5.);

- период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4., 4.6.);
- период беременности при лечении и профилактике биполярных расстройств;
- женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 4.4.).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью препарат Миродеп назначают при:

- заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- врожденных ферментопатиях;
- угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечной недостаточности (требуется коррекция доз);
- гипопроотеинемии (см. разделы 4.2., 5.2.);
- одновременном приеме нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременном приеме:
  - ✓ препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутефенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
  - ✓ нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
  - ✓ приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропופола, азтреонама, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих лекарственных препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел 4.5.);
  - ✓ карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
  - ✓ топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
  - ✓ эстрогенсодержащих препаратов;
- у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

#### Контроль функции печени

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

Как и на фоне приема большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печёночных» трансаминаз (особенно в начале лечения), которое обычно протекает без клинических про-

явлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

#### Контроль времени кровотечения и количества форменных элементов в периферической крови

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

#### Тяжёлое поражение печени

##### *Предрасполагающие факторы*

Описаны отдельные случаи развития тяжёлых поражений печени, иногда даже с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группу риска входят пациенты:

- ✓ принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов;
- ✓ младше 3-летнего возраста с тяжёлыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических (включая митохондриальные нарушения, такие как дефицит карнитина, нарушения карбамидного цикла (цикла мочевины), мутации ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент  $\gamma$ -полимеразу (POLG)) или дегенеративных заболеваний;
- ✓ одновременно принимающие салицилаты (салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

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

##### *Подозрение на поражение печени*

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

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

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

##### *Выявление*

Функциональные пробы печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска (см.

раздел 4.5.). Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени (особенно определение протромбинового индекса). Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свёртывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печёночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их приём должен быть также прекращен.

Пациенты с установленными митохондриальными 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  $\gamma$ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего  $\gamma$ -полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печёночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами  $\gamma$ -полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких 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. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена  $\gamma$ -полимеразы (POLG) (см. раздел 4.3.).

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

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел 4.3.).

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при 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 приёма пищи (см. раздел 4.3.).

#### Риск развития гипокарнитинемии

Применение вальпроевой кислоты может инициировать возникновение или ухудшать симптомы гипокарнитинемии, что может привести к развитию гипераммониемии и, как следствие гипераммониемической энцефалопатии. Другие симптомы, такие как гепатотоксичность, гипокетотическая гипогликемия, миопатия, кардиомиопатия, рабдомиолиз, син-

дром Фанкони, наблюдались, в основном, у пациентов с факторами риска развития гипокарнитинемии или ранее существовавшей гипокарнитинемией. Вальпроевая кислота может снижать концентрации карнитина в крови и тканях, что приводит к нарушению митохондриального метаболизма, включая митохондриальный цикл мочевины. Риск развития симптоматической гипокарнитинемии при лечении вальпроевой кислотой повышен при:

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

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

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

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

#### Панкреатит

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжёлых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось 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 ребёнка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжёлые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печёночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск наступления летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения развития панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено, и должно быть начато соответствующее лечение.

#### Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако, препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению её сывороточной концентрации, и, как следствие, уменьшению её эф-

фективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.5.).

#### Суицидальные мысли и попытки

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

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

#### Карбапенемы, ламотриджин

Одновременное применение карбапенемов или ламотриджина не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приёме 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 4.8.).

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

##### *Программа предотвращения беременности*

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску возникновения врождённых пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребёнка.

Применение препарата Миродеп противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.4., 4.6.);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4., 4.6.).

##### При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом

отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;

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

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

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

#### Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

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

#### Тест на беременность

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

#### Методы контрацепции

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

Пациентам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развёрнутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае неиспользования надёжного метода контрацепции.

Необходимо использовать, по крайней мере, один надёжный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или 2 дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приёма. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

#### Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией (используя «Ежегодно заполняемую форму информированного со-

гласия о рисках»)), при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

#### Планирование беременности

Если пациентка с эпилепсией планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии должен пересмотреть терапию препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать всё возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.6.). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребёнка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

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

#### Что делать в случае наступления беременности?

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

Медицинский работник должен убедиться, что:

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

#### Применение вальпроевой кислоты у мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные проведенных ретроспективных обсервационных исследований в 2-х странах указывают на больший риск развития нарушений нервно-психического развития у детей, отцы которых получали терапию вальпроевой кислотой во время зачатия, по сравнению с мужчинами, получавшими лечение ламотриджином или леветирацетамом.

Данные из третьей страны в настоящее время находятся на этапе анализа. Необходимы дальнейшие исследования этого потенциального риска.

В качестве меры предосторожности врач, назначающий вальпроаты, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске, а также обсудить потребность в эффективных методах контрацепции и возможности альтернативных методов лечения.

#### Почечная недостаточность

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

#### Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной си-

стемы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять 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 вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта 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.

#### Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

#### Вспомогательные вещества

В 5 мл препарата Миродеп содержится 3,543 моль (81,5 мг) натрия, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

#### Дети

У детей младше 3-х лет, 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 её применении.

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

*Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины*

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

### *Препараты лития*

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

### *Фенобарбитал*

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счёт уменьшения его печёночного метаболизма), в связи с чем возможно усиление седативного действия последнего, особенно у детей. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости — определение плазменных концентраций фенобарбитала.

### *Примидон*

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

### *Фенитоин*

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

### *Карбамазепин*

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

### *Ламотриджин*

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

### *Зидовудин*

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

### *Фелбамат*

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

### *Оланзапин*

Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.

### *Руфинамид*

Вальпроевая кислота может приводить к повышению плазменной концентрации руфина-

мида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.

#### *Пропофол*

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

#### *Нимодипин (для приёма внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)*

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

#### *Темозоломид*

Одновременное применение темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабо выраженному, но статистически значимому, снижению клиренса темозоломида.

#### Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

*Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае её одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

#### *Фелбамат*

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

#### *Мефлохин*

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического приступа.

#### *Препараты зверобоя продырявленного*

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

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

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

#### *Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)*

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

#### *Циметидин, эритромицин*

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления её печёночного метаболизма).

#### *Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)*

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

#### *Рифампицин*

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

#### *Ингибиторы протеаз*

Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир, снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном применении.

#### *Колестирамин*

Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном применении.

#### *Эстрогенсодержащие препараты*

Препараты, содержащие эстроген, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты и привести к уменьшению её сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению её эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

#### *Метамизол*

При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность и при необходимости рассмотреть целесообразность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

#### Другие взаимодействия

##### *Топирамат или ацетазоламид*

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

#### *Кветиапин*

Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

#### *Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты*

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

#### *Клоназепам*

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

#### *Миелотоксичные лекарственные препараты*

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Вальпроевая кислота противопоказана:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. разделы 4.4., 4.6.);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.4., 4.6.).

#### Беременность

*Тератогенность, врождённые пороки и нарушения нервно-психического развития у детей, рождённых от матерей, получавших лечение вальпроевой кислотой, и мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой во время зачатия*

#### Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

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

#### Риск, связанный с применением вальпроевой кислоты во время беременности

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

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

*Тератогенность и врожденные пороки развития при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты*

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту возникновения малых и тяжёлых пороков развития у детей, родившихся у матерей, принимавших во время

беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности других противосудорожных препаратов, в частности:

- ✓ врожденных дефектов нервной трубки;
- ✓ черепно-лицевых деформаций;
- ✓ пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы;
- ✓ гипоспадий;
- ✓ множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов.

Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше, по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что приблизительно у 11% детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, наблюдались тяжёлые врожденные пороки развития. Этот риск является большим, чем риск возникновения тяжёлых врожденных пороков развития в общей популяции, составляющий 2%–3%. Риск тяжёлых врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия комбинированной противосудорожной терапии, включая вальпроевую кислоту, выше, чем при комбинированной противосудорожной терапии, не включающей вальпроевую кислоту. При монотерапии вальпроевой кислотой этот риск является дозозависимым, а имеющиеся данные предполагают, что при комбинированной противосудорожной терапии с вальпроевой кислотой он также остается дозозависимым. Установить пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев малых и тяжёлых врожденных пороков развития. Наиболее распространённые типы пороков развития включают в себя дефект нервной трубки, дисморфизм лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса) и множественные аномалии различных систем организма.

Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа (вторичный эффект), и/или прямого токсического эффекта на органы слуха. Описаны случаи развития односторонней и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Исходы известны не для всех случаев. Статус большинства случаев с известным исходом — отсутствие выздоровления. Рекомендуется проводить мониторинг признаков и симптомов, связанных с ототоксичностью. Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может приводить к порокам развития глаз (включая колобому, микрофтальм). Они были зарегистрированы в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут оказывать влияние на зрение.

*Нарушения нервно-психического развития детей при внутриутробном воздействии вальпроевой кислоты*

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать неблагоприятные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, риск нарушений нервно-психического развития (включая аутизм) является дозозависимым, когда вальпроевая кислота применяется в виде монотерапии, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется

возможным. Если вальпроевая кислота назначается в комбинированной терапии с другими противосудорожными препаратами во время беременности, риски нарушений нервно-психического развития у детей также значительно повышаются по сравнению с такими рисками у детей из общей популяции или рожденных от матерей с эпилепсией, не получавших лечение. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не может быть исключен на протяжении всей беременности.

При назначении вальпроевой кислоты в виде монотерапии результаты исследований детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что 30%–40% таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка речевого развития, задержка овладения навыками ходьбы), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

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

Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными.

Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что:

- дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно 3-кратное увеличение риска), включая детский аутизм (приблизительно 5-кратное увеличение риска), по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты;
- у детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию вальпроевой кислоты, имеется повышенный риск (приблизительно в 1,5 раза) развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности по сравнению с популяцией пациентов, которые не подвергались воздействию вальпроевой кислоты.

У женщин как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны с неблагоприятным исходом беременности. Доступные данные показали повышенный риск тяжёлых врождённых пороков развития и нарушений нервно-психического развития как при монотерапии вальпроевой кислотой, так и при комбинированной противосудорожной терапии, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроевую кислоту.

*Риск для детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроевой кислотой во время зачатия*

Ограниченные исследования выявили тенденцию к увеличению риска развития нарушений нервно-психического развития детей (в возрасте от 0 до 11 лет), рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатами во время зачатия, по сравнению с мужчинами, которые получали лечение ламотриджином или леветирацетамом. Необходимы дальнейшие исследования этого потенциального риска.

Этот потенциальный риск, необходимость эффективной контрацепции и возможность применения альтернативных вариантов терапии должны обсуждаться с пациентами мужского

пола, имеющими репродуктивный потенциал.

#### *Одновременное применение с эстрогенсодержащими препаратами*

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

#### *Планирование беременности*

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

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

#### *Беременные женщины*

Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии (см. разделы 4.2. и 4.4.) и противопоказано при лечении биполярных расстройств. В случае наступления беременности нужно незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

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

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина с эпилепсией, несмотря на известный риск применения вальпроевой кислоты во время беременности, планирует беременность, или у неё диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании «биполярные расстройства» лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено;
- при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или

её отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом вальпроевой кислоты всё-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. При беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, чем других лекарственных форм;

- дополнительно, по возможности ещё до наступления беременности, следует начать приём фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сутки), поскольку фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают её профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты;
- следует проводить постоянную (в том числе и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую подробное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

#### *Риск для новорождённых*

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

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

Сообщалось о случаях развития гипогликемии у новорождённых, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

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

#### Лактация

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, её концентрация в молоке составляет 1%–10% от её концентрации в сыворотке крови.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Миротеп, но при этом следует принимать во внимание профиль нежелательных реакций препарата, особенно вызываемые вальпроевой кислотой гематологические нарушения.

#### Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см.

раздел 4.8.). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и также нарушать фертильность (см. раздел 4.8.). В большинстве тех немногих случаев (но не во всех случаях), когда вальпроевая кислота была заменена другим противосудорожным препаратом или отменена, или суточная доза была снижена, сообщалось об обратимости снижения мужской фертильности; также отмечались успешные зачатия.

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

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

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

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

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

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Миродеп с бензодиазепинами.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами, требующими быстроты психомоторных реакций, противопоказано.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). В каждом классе системы органов нежелательные явления распределены и представлены по частоте развития (начиная с самых частых) и степени тяжести (в порядке убывания степени тяжести): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

*редко:* миелодиспластический синдром;

*частота неизвестна:* приобретённая аномалия Пельгера — Хьюэта.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

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

*нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть

как с депрессией костного мозга, так и без неё. После отмены препарата картина крови возвращается к норме);

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

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

*Эндокринные нарушения:*

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

редко: гипотериоз (см. раздел 4.6.).

*Нарушения метаболизма и питания:*

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

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

частота неизвестна: гипокарнитинемия.

*Психические нарушения:*

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

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

\*) Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

очень часто: тремор;

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

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

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

частота неизвестна: седация.

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

*Нарушения со стороны органа зрения:*

частота неизвестна: диплопия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:*

часто: обратимая и необратимая глухота.

*Нарушения со стороны сосудов:*

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

нечасто: васкулит.

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

нечасто: плевральный выпот.

*Желудочно-кишечные нарушения:*

очень часто: тошнота;

часто: рвота, изменения дёсен (главным образом, гиперплазия дёсен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило исчезают через несколько дней и требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды;

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

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

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

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто: реакции гиперчувствительности (например, крапивница, зуд), преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотериоза, нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа;

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

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

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

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

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

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

часто: непроизвольное мочеиспускание;

нечасто: почечная недостаточность;

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

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз:*

часто: дисменорея;

нечасто: аменорея;

редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников;

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

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

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

нечасто: гипотермия, нетяжёлые периферические отёки.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

### Дети

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

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты. Клинические проявления острой значительной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком. Описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанные с отёком головного мозга.

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

При значительной передозировке возможно наступление летального исхода, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

##### Лечение

Неотложная помощь при передозировке в стационаре включает промывание желудка (в случае приёма внутрь содержимого флакона с лиофилизатом или раствора для внутривенного введения, если после этого прошло не более 10–12 часов). Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным приём активированного угля, в том числе, его введение через назогастральный зонд.

Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы, поддержание эффективного диуреза, проведение симптоматической терапии. Необходимо контролировать функцию печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжёлых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01

##### Механизм действия

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу существования 2-х механизмов противосудорожного действия препарата Миродеп.

Первый — это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая вызывая повышение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС воздействует на ГАМК-ергическую систему и активирует ГАМК-ергическую передачу.

Второй — по-видимому, является непрямым фармакологическим действием, связанным с

остающимися в головном мозге метаболитами вальпроевой кислоты, либо с изменениями в нейротрансмиттерах или прямым воздействием на клеточные мембраны.

#### Фармакодинамические эффекты

Вальпроевая кислота обладает противосудорожным действием и эффективна при различных формах эпилепсии.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при внутривенном введении составляет 100%.

Равновесные концентрации в сыворотке при внутривенном введении обычно достигаются в течение нескольких минут и могут поддерживаться с помощью инфузионного введения. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л) (определяется перед приёмом первой в течение суток дозы препарата). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации вальпроевой кислоты свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приёме препарата равновесная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3–14 дней.

#### Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13–0,23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста — 0,13–0,19 л/кг массы тела.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90–95%), дозозависимая и насыщаемая. Связывание с белками плазмы крови снижается при введении высоких доз. У пациентов пожилого возраста, пациентов с ХПН и/или печёночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжёлой ХПН концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5–20%.

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

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг.

Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови, её концентрация в грудном молоке составляет до 10% от её концентрации в сыворотке крови.

#### Биотрансформация

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

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P<sub>450</sub>. В отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость, как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма эстрогенов, прогестогенов и непрямых антикоагулянтов.

#### Элиминация

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5% вальпроевой кислоты выводится почками в неизменном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 12–17 ч.

При комбинировании с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а  $T_{1/2}$  уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

У новорожденных и младенцев до 18 месяцев  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет 10–67 часов. Наибольшее значение  $T_{1/2}$  наблюдается сразу после рождения.  $T_{1/2}$  у детей старше 2-х месячного возраста приближается к таковому у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени  $T_{1/2}$  вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение  $T_{1/2}$  вальпроевой кислоты до 30 часов.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5%–10%). Согласно литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстрогенсодержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20%, что может привести к уменьшению её сывороточной концентрации (см. раздел 4.5.).

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием. На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2–10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50% больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов.

#### Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются её почечный и печёночный клиренс. При этом, несмотря на приём препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Динатрия гидрофосфата додекагидрат,  
Натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH)  
или  
Фосфорной кислоты 1 М раствор (для коррекции pH),  
Вода для инъекций.

## **6.2. Несовместимость**

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением упомянутых в разделе 6.6.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или 1-го гидролитического класса или по ИСО 9187.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой или бумаги с полиэтиленовым покрытием или без фольги, или без бумаги.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары марки хромовый или хром-эрзац.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Перед применением препарата в виде инфузий препарат растворяют в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций.

Перед введением препарат и разведённый раствор взбалтывают и проверяют на наличие видимых частиц и изменение цвета. Следует использовать только прозрачные растворы без частиц.

Содержимое ампулы предназначено только для однократного применения. Приготовленный раствор для инфузии может необходимо использовать в течение 24 ч, неиспользованный объём раствора уничтожается.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел. / факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-40-41

Электронная почта: [info@mirpharm.ru](mailto:info@mirpharm.ru)

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

Юридический адрес: 249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел. / факс: (495) 984-28-40 / (495) 984-28-40-41

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора нежелательных реакций:  
(495) 984-28-47

Электронная почта: [info@mirpharm.ru](mailto:info@mirpharm.ru)

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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