

Листок-вкладыш — информация для пациента
Миродеп®, 100 мг/мл, раствор для внутривенного введения
Действующее вещество: вальпроевая кислота

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нём содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его ещё раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

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

1. Что из себя представляет препарат Миродеп®, и для чего его применяют

Препарат Миродеп® содержит действующее вещество вальпроат натрия, и относится к фармакотерапевтической группе, называемой «противоэпилептические средства; производные жирных кислот».

Препарат Миродеп® применяют для временной замены пероральных лекарственных форм вальпроевой кислоты (применение которых в силу разных причин невозможно), используемых для лечения судорог (эпилепсии).

Показания к применению

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

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

Способ действия препарата Миродеп®

Препарат Миродеп® оказывает успокаивающее действие на определенные возбужденные нервные клетки головного мозга посредством повышения содержания особого вещества

(гамма-аминомасляной кислоты) в центральной нервной системе и предупреждает возникновение судорог (эпилептического припадка).

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чём следует знать перед применением препарата Миродеп®

Противопоказания

Не применяйте препарат Миродеп® если у Вас:

- аллергия на вальпроевую кислоту (и её соли), вальпромид или любое из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе б;
- острый и хронический гепатит;
- тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе (в т.ч. у Ваших близких кровных родственников);
- если у Ваших близких кровных родственников были тяжёлые заболевания печени со смертельным исходом при применении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту;
- тяжёлые нарушения функции печени и/или поджелудочной железы;
- редкое заболевание, связанное с нарушением пигментного обмена (печёночная порфирия);
- установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами фермента γ -полимеразы;
- установленные нарушения карбамидного цикла (цикла мочевины);
- установленный первичный системный дефицит карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией;
- нарушения системы свёртывания крови, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью, спонтанными кровотечениями (геморрагический диатез) и пониженное содержание тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);
- одновременный приём мефлохина (противомаларийное средство) или препаратов зверобоя продырявленного;
- беременность при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения эпилепсии;
- беременность при лечении и профилактике биполярных расстройств;
- сохранён детородный потенциал, но Вы не следуете указаниям врача по «Программе предотвращения беременности».

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Миродеп® проконсультируйтесь с лечащим врачом (обратите его внимание), если у Вас имеется/имеются:

- заболевания печени или поджелудочной железы в анамнезе;
- врождённые нарушения работы ферментных систем в организме (ферментопатия);
- отклонения параметров анализов крови: снижено количество лейкоцитов (лейкопения), тромбоцитов (тромбоцитопения), диагностировано снижение гемоглобина и эритроцитов (анемия);
- почечная недостаточность;

- понижено содержание белка в крови (гипопротеинемия);
- назначения каких-либо других препаратов против судорог (противоэпилептических препаратов);
- необходимость одновременного приёма препаратов:
 - ✓ провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
 - ✓ из группы нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (из-за возможности усиления их эффектов);
 - ✓ фенобарбитал, примидон, фенитоин, ламотриджин, зидовудин, фелбамат, оланзапин, пропофол, азтреонам, ацетилсалициловую кислоту, непрямые антикоагулянты, циметидин, эритромицин, карбапенемы, рифампицин, нимодипин, руфинамид (особенно у детей), ингибиторы протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамин (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);
 - ✓ карбамазепин (из-за риска усиления его токсических эффектов и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
 - ✓ топирамат или ацетазоламид (риск развития энцефалопатии);
 - ✓ эстрогенсодержащих препаратов;
- нехватка фермента карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II, это может повысить риск разрушения мышечных тканей (рабдомиолиз) при применении препарата Миродеп®.

Контроль функции печени

Лечащий врач может назначить Вам дополнительные лабораторно-инструментальные исследования функции печени до начала применения и периодически в течение первых 6-ти месяцев применения препарата Миродеп®, особенно, если Вы входите в группу риска развития поражения печени.

Как и на фоне приёма большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты у Вас возможно незначительное повышение активности «печёночных» ферментов (трансаминаз), особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. В таком случае Вам необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая определение протромбинового индекса, также 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 Вам проведут определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжёлое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда даже с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что Вас/Вашего ребёнка можно отнести к пациентам группы риска если:

- ✓ Вы принимаете одновременно несколько противоэпилептических препаратов;
- ✓ Ваш ребенок младше 3-летнего возраста, имеет тяжёлые судорожные приступы, 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 γ -полимеразу (POLG)) или дегенеративных заболеваний;
- ✓ Вы одновременно принимаете салицилаты (салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После 3-х лет риск развития поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникает 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 Вам необходимо обязательное клиническое наблюдение. В частности, Вам следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно если Вы входите в группу риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как слабость (астения), потеря аппетита (анорексия), снижение активности и затуманенность сознания (летаргия), сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков.

Вы и члены Вашей семьи (при применении препарата у пациентов детского возраста) должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Вам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Функциональные пробы печени Вам следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно если Вы входите в группу риска. 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 Вы 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 Вас митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, если у Вас врожденные нейрометаболические синдромы, вызываемые мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG), например, синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциируется с более высокой частотой развития острой печёночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, могут быть заподозрены у Вас, если в семейном анамнезе имеются заболевания/симптомы, указывающие 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 провести тестирование на мутации гена γ -полимеразы (POLG).

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.

У Вашего ребёнка наблюдаются необъяснимые желудочно-кишечные симптомы (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргия или кома в анамнезе, задержка умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой, лечащий врач проведет исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приёма пищи.

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, синдром 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 противоэпилептических средств.

Лечащий врач Вас предупредит о необходимости немедленно сообщать ему о любых симптомах гипераммониемии, таких как атаксия, нарушения сознания, рвота, для проведения

дальнейшего обследования. При появлении симптомов гипокарнитинемии врач рассмотрит вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Если у Вас имеется установленный первичный системный дефицит карнитина и скорректированная гипокарнитинемия, то применение Вами вальпроевой кислоты возможно только в том случае, если польза терапии вальпроевой кислотой превышает риск и отсутствует альтернативная терапия. В таком случае Вам будут проводить тщательный мониторинг на предмет рецидива гипокарнитинемии.

Если у Вас имеется недостаточность КПТ типа II, то Вас предупредят о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. В таком случае лечащий врач рассмотрит вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Панкреатит

Описаны редкие случаи развития тяжёлых 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 ребёнка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть:

- ✓ тяжёлые судороги,
- ✓ неврологические нарушения,
- ✓ противосудорожная терапия,
- ✓ печёночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск наступления летального исхода.

Если у Вас возникли сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, то Вы 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 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 эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстрогенсодержащих лекарственных препаратов.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты. Если Вы принимаете препараты вальпроевой кислоты, то Вас следует постоянно контролировать на предмет возникновения суицидальных мыслей и попыток суицида, а в случае их возникновения, Вам необходимо проводить соответствующее лечение. Вам и ухаживающим за Вами лицам рекомендуется при появлении суицидальных мыслей или попыток суицида немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы, ламотриджин

Одновременное применение карбапенемов или ламотриджина не рекомендуется.

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

Как и при применении других противосудорожных 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.

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 врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребёнка.

Применение препарата Миродеп® противопоказано:

- если Вы беременны и у Вас эпилепсия, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения;
- если Вы беременны и получаете лечение и профилактику от биполярных расстройств;
- если Вы женщина с детородным потенциалом и не выполнили все условия Программы предотвращения беременности.

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, лечащий врач:

- проведет индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в Вашем отдельном случае, обсудит возможные методы терапии и убедится, что Вы понимаете потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедится в том, что Вы обладаете детородным потенциалом;
- убедится, что Вы понимаете природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений нервно-психического развития у ребёнка;
- убедится, что Вы понимаете необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения;
- разъяснит необходимые методы контрацепции, убедится, что Вы используете надёжные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедится, что Вы осознаете необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедится, что Вы осознаете необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если планируете беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключения на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;
- сообщит о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедится, что Вы получили все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Вам доступны образовательные материалы с соответствующими

ющими 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 Вы планируете беременность или узнали о своей беременности. Врачам доступно Руководство для специалистов здравоохранения с информацией о рисках применения вальпроевой кислоты у пациенток женского пола и беременных женщин.

Указанная выше информация также относится к Вам, даже если Вы в настоящий момент не имеете сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Вам 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, лечащий врач:

- убедится, что Вы и Ваш ребёнок понимаете необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении первой менструации (менархе);
- убедится, что Вы и Ваш ребёнок женского пола, у которого наступил период менархе, получили подробную информацию о рисках врождённых пороков развития и нарушений нервно-психического развития у ребенка, включая величину этих рисков для детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислотой;
- у Вашего ребёнка, у которого наступило менархе, ежегодно проводит повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивает возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, убеждается в применении надёжных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости постоянно рассматривает возможность переключения Вашего ребёнка 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 Вам, если вы обладаете детородным потенциалом, в отсутствие подтверждённого медицинским работником отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить непреднамеренное применение препарата во время беременности.

Методы контрацепции

Если Вы женщина с детородным потенциалом, которой была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, то Вы должны соблюдать надёжные методы

контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Вам предоставят развернутую информацию о методах предотвращения беременности. Вы можете обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае неиспользования надёжного метода контрацепции.

Вам 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 Вам метода контрацепции, лечащий врач применит индивидуальный подход и обсудит с Вами все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что Вы придерживаетесь и соблюдаете схему приёма. В случае аменореи лечащий врач Вас также предупредит об использовании эффективных методов контрацепции.

Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач будет проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Лечащий врач обсудит риски, связанные с терапией (используя ежегодно заполняемую форму информированного согласия о рисках), при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедится, что Вы понимаете все риски.

Планирование беременности

Если у Вас эпилепсия и Вы планируете беременность, ваш лечащий врач должен пересмотреть терапию препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать всё возможное, чтобы переключить Вас с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции. В случае отсутствия альтернативной терапии лечащий врач разъяснит Вам все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Если у Вас биполярное расстройство и Вы планируете беременность, то Вам 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 Вам необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Медицинский работник должен убедиться, что:

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

Применение вальпроевой кислоты у мужчин с репродуктивным потенциалом

По данным проведенного исследования существует тенденция к увеличению риска нарушений нервно-психического развития у детей, рождённых от мужчин, получавших лечение вальпроатами во время зачатия, по сравнению с мужчинами, получавшими лечение ламотриджином или леветирацетамом.

В качестве меры предосторожности лечащий врач, назначающий вальпроаты, должен проинформировать Вас, если Вы мужчина, 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 мониторинга 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 системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять с потенциальным риском при применении препарата если у Вас системная красная волчанка.

Увеличение массы тела

Вас должны предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения и принятии необходимых мер, в основном диетических, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Если у Вас сахарный диабет и Вы принимаете препарат Миродеп[®], то Вам следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови, учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у Вас 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.

Дети и подростки

Если Ваш ребёнок 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 лечащий врач взвесит соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при её применении. Следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Другие препараты и препарат Миродеп[®]

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Некоторые лекарственные препараты могут влиять на то, как работает препарат Миродеп[®], или повышать вероятность появления его нежелательных реакций. Миродеп[®] также может оказывать влияние на работу принимаемых совместно с ним других препаратов.

Особенно важно сообщить врачу, если Вы одновременно принимаете или собираетесь принимать какой-либо из следующих лекарственных препаратов:

- антибактериальные средства группы карбапенемов (например, панипенем, меропенем, имипенем, биापенем).
- антидепрессанты (например, флуоксетин, сертралин, пароксетин и другие).
- ацетазолamid (препарат, применяемый для увеличения диуреза).
- бензодиазепины (например, феназепам, эстазолам, флуниотразепам, клоназепам и другие), применяемые для лечения бессонницы, беспокойства, тревоги, панических атак, эпилепсии.
- бупропион (препарат, применяемый для лечения депрессии).
- гормональные контрацептивные средства (эстрогенсодержащие препараты) могут снижать эффективность лечения вальпроевой кислотой. При этом вальпроевая кислота не оказывает влияния на эффективность гормональных контрацептивов у женщин.
- зидовудин (препарат, применяемый при лечении ВИЧ).
- ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), назначаемые как в качестве антидепрессантов и для борьбы с тревожными расстройствами.
- карбамазепин (препарат, применяемый при эпилепсии и невралгии).
- кветиапин (препарат, применяемый при различных психических заболеваниях).
- колестирамин (препарат, применяемый против повышенного уровня холестерина в крови).
- ламотриджин (препарат, применяемый при эпилепсии).
- лопинавир (препарат, применяемый для лечения ВИЧ).
- метамизол (анальгин), применяемый как обезболивающее средство.
- мефлохин, хлорохин (средство против малярии).
- миелотоксичные лекарственные препараты (препараты, угнетающие костный мозг), к которым относятся некоторые противоопухолевые лекарственные препараты (например, метотрексат), анальгетики, антибиотики и другие лекарственные средства.
- непрямые антикоагулянты (например, варфарин, аценокумерол, фенпрокумон или флуиндион), которые применяют для уменьшения вязкости крови.
- нимодипин (препарат, применяемый при нарушении мозгового кровообращения) совместно с препаратом Миродеп[®].
- оланзапин (препарат, применяемый для лечения психических нарушений — нейролептик).
- препараты зверобоя продырявленного.
- препараты лития.
- препараты, содержащие витамин К (например, викасол или комплексные витаминные препараты).
- примидон (препарат, применяемый при эпилепсии).
- производные бутирофенона (например, галоперидол, дроперидол) и другие препараты, применяемые для лечения психических нарушений (антипсихотические, нейролептические) средства.

- производные фенотиазина (например, дипразин, этацизин, аминазин). Препараты этой группы могут использоваться как антиаритмические, противоаллергические и психотропные препараты (нейролептики).
- пропофол (препарат, применяемый для наркоза).
- ритонавир (препарат, применяемый для лечения ВИЧ).
- рифампицин (препарат, применяемый как антибактериальное средство, в том числе при лечении туберкулёза).
- руфинамид (препарат, применяемый при эпилепсии).
- салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота). Совместное применение препарата Миродеп® и салицилатов увеличивает риск возникновения нарушений работы печени.
- темозоломид (противоопухолевый препарат, применяемый при химиотерапии рака).
- топирамат (препарат, применяемый при эпилепсии).
- трамадол (препарат, применяемый как обезболивающее средство).
- фелбамат (препарат, применяемый при эпилепсии).
- фенитоин (препарат, применяемый при эпилепсии).
- фенобарбитал (препарат, применяемый при эпилепсии).
- циметидин (препарат, применяемый при заболеваниях желудочно-кишечного тракта).
- эритромицин (препарат, применяемый как антибактериальное средство).

Если по решению лечащего врача Вам потребуется совместное применение препаратов из этого перечня и препарата Миродеп®, за Вами будет проводиться тщательное наблюдение.

Препарат Миродеп® с алкоголем

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя, так как возрастает риск развития поражения печени.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность

Вам не следует принимать препарат Миродеп® или прерывать приём контрацептивов до тех пор, пока не обсудите этот вопрос со своим врачом. Ваш врач даст Вам рекомендации по дальнейшим действиям. Препарат Миродеп® может причинить серьёзный вред Вашему будущему ребёнку. Если Вы забеременели в период лечения препаратом Миродеп® немедленно обратитесь к лечащему врачу.

Вы не должны получать терапию препаратом Миродеп® во время беременности за исключением тех случаев, когда лечащий врач считает, что это самый подходящий метод лечения эпилепсии для Вас. Перед применением препарата Миродеп® во время беременности проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Не применяйте препарат Миродеп®, если Вы женщина с детородным потенциалом и не соблюдаете условия Программы предотвращения беременности. Если Вы способны забеременеть, Вы можете принимать препарат Миродеп®, только если Вы используете, по крайней мере, один эффективный способ предохранения от беременности на протяжении всего периода лечения препаратом.

Во время беременности генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы,

эпилептический статус с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Выявлена тенденция к увеличению риска развития нарушений нервно-психического развития детей, 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.

Грудное вскармливание

Не применяйте препарат Миродеп® во время грудного вскармливания. Действующее вещество препарата Миродеп® проникает в грудное молоко.

Вы не должны получать терапию препаратом Миродеп® во время грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда лечащий врач считает, что это самый подходящий метод лечения эпилепсии для Вас, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. Перед применением препарата Миродеп® во время грудного вскармливания проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Фертильность

Во время применения препарата Миродеп® возможно нарушение менструального цикла (дисменорея, аменорея), возникновение поликистоза яичников и нарушение уровня гормонов в крови (увеличение уровня тестостерона) у женщин, что может привести к снижению фертильности. У мужчин препарат Миродеп® может уменьшить подвижность сперматозоидов и нарушить фертильность.

Нарушения фертильности мужчин и женщин обратимы после прекращения применения препарата Миродеп®. Если Вы и Ваш партнер планируете беременность, проконсультируйтесь по этому вопросу с лечащим врачом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работа с механизмами

При применении препарата Миродеп® Вы можете почувствовать сонливость, особенно в случае применения ещё одного или нескольких противосудорожных препаратов или при сочетании препарата Миродеп® с бензодиазепинами. В этом случае Вы не должны управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Препарат Миродеп® содержит натрий

В 5 мл препарата Миродеп® содержится 3,543 моль (81,5 мг) натрия.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

3. Применение препарата Миродеп®

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача.

При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

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

Рекомендуемая доза

Суточную дозу вальпроевой кислоты следует подбирать индивидуально и корректировать в зависимости от возраста, массы тела и индивидуальной чувствительности. Целью терапии является 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 внутривенное вводят препарат Миродеп®, разведенный 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций:

- в виде суточной непрерывной инфузии ранее применявшейся пероральной суточной дозы вальпроевой кислоты
- или
- в виде 4-х инфузий, продолжительностью по 1 часу (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 гипопротеинемией

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и/или гипопротейнемией 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 Вы планируете беременность или забеременели, немедленно сообщите об этом своему лечащему врачу.

Лечение следует начинать в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся, 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.

Путь и способ введения

Вам всегда будут вводить препарат Миродеп® внутривенно (струйно в течение 3–5 минут, капельно в течение суток, либо капельно в виде 4-х инфузий, продолжительностью по 1 часу каждая).

Продолжительность терапии.

Важно получать препарат Миродеп® каждый день, пока лечащий врач его не отменит.

Если Вам ввели препарата Миродеп® больше, чем следовало

Поскольку введение препарата будет проводиться врачом, крайне маловероятно, что Вы получите препарата больше, чем Вам необходимо.

Если произойдет случайная передозировка, медицинский персонал будет внимательно следить за Вашим состоянием и проведёт соответствующее лечение.

Симптомы

Если Вам ввели препарата Миродеп® больше, чем следовало, у Вас могут развиваться судорожные припадки. Клинические проявления острой значительной передозировки у Вас могут протекать в виде: комы с гипотонией мышц; состояния, характеризующегося понижением рефлексов (гипорефлексия); сужения зрачка глаза (миоз); угнетения дыхания; нарушения кислотно-щелочного баланса в организме (метаболический ацидоз); чрезмерного снижения артериального давления и сосудистого коллапса/шока. Описаны случаи повыше-

ния давления в полости черепа (внутричерепная гипертензия), связанные с отёком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может привести к развитию у Вас гипернатриемии.

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

Лечение

Если с момента применения препарата (в случае приёма внутрь содержимого флакона с лиофилизатом или раствора для внутривенного введения) пройдёт немного времени (не более 10–12 часов), врач сделает Вам промывание желудка и назначит активированный уголь. При необходимости, в тяжёлых случаях Вам может потребоваться проведение поддерживающего и симптоматического лечения. Вы будете находиться под постоянным наблюдением медицинского персонала до нормализации состояния.

Если Вы забыли применить препарат Миродеп®

Если Вам забыли ввести препарат, свяжитесь с Вашим лечащим врачом для уточнения дальнейшего режима дозирования. Не вводите двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную.

Если Вы прекратили применение препарата Миродеп®

Лечащий врач определит длительность лечения препаратом исходя из Вашего заболевания. Не прекращайте применение препарата и не меняйте дозировку без консультации с врачом. При наличии вопросов по применению препарата Миродеп® обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Миродеп® может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Немедленно сообщите лечащему врачу (возможно Вам потребуется срочная медицинская помощь), если после применения препарата Миродеп® у Вас появились следующие серьёзные нежелательные реакции, возникающие:

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- Симптомы, которые могут быть признаками серьёзных заболеваний печени: повторная рвота, чрезмерная усталость, боль в брюшной полости, сонливость, слабость, потеря аппетита, тошнота, желтуха (пожелтение кожи или белков глаз), отёчность ног, ухудшение течения эпилепсии, общее чувство недомогания.
- Оглушённость (ступор) и нечасто летаргия (состояние вялости, усталости, медлительности) нечасто приводили к развитию комы или энцефалопатии и были связаны или не связаны с более частыми или более сильными судорожными приступами, особенно в случае одновременного приёма фенобарбитала и топирамата или в случае резкого увеличения дозы препарата Миродеп®.
- Замедление движений, скованность, напряжённость мышц, трудность поворотов тела, прерывистость, ступенчатость движений (экстрапирамидные расстройства).
- Значительное снижение количества гемоглобина (анемия), снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), спонтанные кровоизлияния или кровотечения из-за нарушений свёртывания крови, выявленных по результатам анализа крови.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)

- Отёк век, лица, губ, языка и горла, вызывающий сильное затруднение дыхания (ангионевротический отёк).
- Нарушение функции почек (почечная недостаточность).
- Симптомы, которые могут быть признаками серьёзных заболеваний поджелудочной железы (панкреатит): сильные боли в верхней части живота, тошнота, рвота, слабость, потеря аппетита.
- Спутанность сознания, которая может быть вызвана снижением содержания натрия в крови или развитием синдрома, который называется синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
- Затруднение дыхания и боль в связи с воспалением в плевре лёгких (плевральный выпот).
- Увеличение количества и тяжести судорог, появление новых видов судорог.
- Неконтролируемые мышечные сокращения, неустойчивость при ходьбе (паркинсонизм, атаксия).
- Значительное снижение количества лейкоцитов (лейкоцитопения), нейтрофилов (нейтропения), снижение образования клеток крови в костном мозге (панцитопения).

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000)

- Аллергические реакции, которые могут проявляться в виде:
 - ✓ волдырей с отслоением кожи (наличие волдырей, шелушение или кровотечение на любой части кожи (включая губы, кожу вокруг глаз, рот, нос, половые органы, руки или ноги) с сыпью или без нее; также могут появиться гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб или мышечная боль); это может быть признаками токсического эпидермального некролиза или синдрома Стивенса-Джонсона;
 - ✓ кожной сыпи или поражений кожи с розовым/красным обрамлением и бледным центром, которые могут быть зудящими, шелушащими или заполненными жидкостью. Чаще сыпь появляется на ладонях или подошвах стоп. Это может быть признаками полиморфной эритемы;
 - ✓ кожной сыпи, лихорадки, увеличения лимфатических узлов и, возможно, поражения других органов. Это может быть признаками DRESS-синдрома (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся увеличением эозинофилов в крови и системными проявлениями).
- Снижение активности щитовидной железы (гипотиреоз), которое может вызвать повышенную утомляемость или увеличение массы тела.
- Мышечная боль, слабость мышц, красно-коричневая моча (рабдомиолиз).
- Заболевания почек (тубулоинтерстициальный нефрит и синдром Фанкони), которые могут проявляться снижением выделения мочи.
- Боль в суставах (артралгия), лихорадка, усталость, сыпь (это может быть симптомами системной красной волчанки).
- Трудности с равновесием и координацией, вялость, снижение внимания, рвота. Это может быть связано с повышенным уровнем аммиака в крови и может потребовать прекращения лечения препаратом Миродеп® и проведения дополнительного обследования.
- Сильное снижение количества лейкоцитов, иногда проявляется лихорадкой и затрудненным дыханием (агранулоцитоз); аномально увеличенный размер эритроцитов (макроцитоз, макроцитарная анемия), снижение образования эритроцитов в костном мозге (аплазия/гипоплазия эритроцитов), нарушения показателей свёртываемости крови.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приёме препарата Миродеп[®], возникающие:

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10)

- Тошнота
- Дрожь (тремор)

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10)

- Головная боль
- Быстрые неконтролируемые движения глаз (нистагм)
- Головокружение
- Нарушения памяти
- Сонливость
- Проблемы со слухом или глухота
- Рвота
- Боль в желудке
- Понос (диарея), особенно в начале лечения
- Проблемы с деснами (в основном увеличение десневой ткани)
- Воспаление полости рта (стоматит), язвы во рту и ощущение жжения во рту
- Кожные реакции, например, крапивница, зуд
- Обратимое выпадение волос (алопеция)
- Изменения ногтей и ногтевого ложа
- Непроизвольное мочеиспускание
- Спутанность сознания
- Снижение настроения (депрессия)
- Слуховые и зрительные галлюцинации
- Агрессивное поведение
- Возбужденное состояние
- Нарушение внимания
- Снижение содержания натрия в крови (гипонатриемия)
- Увеличение массы тела
- Нарушение менструального цикла

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100)

- Костные нарушения (включая остеопению, остеопороз (истончение кости) и переломы) при длительном применении препарата Миродеп[®]
- Покалывание или онемение рук или ступней (парестезия)
- Чрезмерное оволосение, особенно у женщин; выпадение волос по мужскому типу, акне, увеличение уровня мужских половых гормонов в крови (гиперандрогения)
- Нарушение процесса роста и структуры волос, исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами
- Сыпь
- Отсутствие менструации (аменорея)
- Воспаление мелких кровеносных сосудов (васкулит)
- Снижение температуры тела
- Отёк конечностей

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000)

- Заболевания костного мозга (включая миелодиспластический синдром), которые выявляются по результатам анализа крови
- Обратимое слабоумие (деменция)
- Нарушение умственной работоспособности (когнитивные расстройства)
- Мужское бесплодие (может быть обратимым и исчезать после уменьшения дозы или прекращения приёма препарата)
- Множественные кисты яичника (поликистоз яичника)
- Воспаление почек (нефрит)
- Непроизвольное мочеиспускание, преимущественно у детей (энурез)
- Поведенческие расстройства
- Психомоторная гиперактивность
- Нарушение способности к обучению
- Ожирение
- Снижение уровня витамина В8 (дефицит биотина)

Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно)

- Спазмы в животе
- Отсутствие аппетита (анорексия), повышение аппетита
- Двоение в глазах (диплопия)
- Нерегулярность менструального цикла
- Увеличение молочных желез, выделения из молочных желез
- Снижение уровня карнитина в крови
- Нарушения структуры определённых клеток крови — лейкоцитов (приобретённая аномалия Пельгера-Хьюэта)

Дополнительные нежелательные реакции у детей

Некоторые нежелательные реакции у пациентов детского возраста имеют более высокую частоту развития или носят более тяжёлый характер по сравнению со взрослыми пациентами. К ним относятся:

- повреждение печени;
- воспаление поджелудочной железы (панкреатит);
- агрессия;
- психическое возбуждение (ажитация);
- нарушение внимания;
- расстройства поведения;
- повышенная реактивность;
- нарушение способности к обучению.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

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>

5. Хранение препарата Миродеп®

Храните препарат в недоступном для ребёнка месте так, чтобы ребёнок не мог увидеть его. Не принимайте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на ампуле и картонной пачке («Годен до:»).

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не применяйте препарат если при взбалтывании содержимого ампулы Вы заметили видимые частицы или изменение цвета.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Миродеп® содержит:

Действующее вещество — вальпроевая кислота. 1 мл препарата содержит 100 мг вальпрата натрия (86,78 мг вальпроевой кислоты).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: динатрия гидрофосфата додекагидрат, натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH) или фосфорной кислоты 1 М раствор (для коррекции pH), вода для инъекций.

Внешний вид препарата Миродеп® и содержимое упаковки

Раствор для внутривенного введения.

Препарат Миродеп® представляет собой прозрачную бесцветную или светло-жёлтую жидкость.

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.

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) 984-28-41

Электронная почта: info@mirpharm.ru

Производитель

Российская Федерация

Акционерное общество «Новосибхимфарм» (АО «Новосибхимфарм»)

Адрес производства: г. Новосибирск, ул. Декабристов, д. 275

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к держателю 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) 984–28–41

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

Электронная почта: info@mirpharm.ru

Листок-вкладыш пересмотрен

Прочие источники информации

Подробные сведения о данном препарате содержатся на веб-сайте Союза <http://eec.eaeunion.org/>

(линия отрыва или отреза)

Следующие сведения предназначены исключительно для медицинских работников:

Пожалуйста, отсоедините по линии отрыва информацию, предназначенную для медицинских работников, от информации для пациента перед тем, как пациент её запросит.

Для полной информации по препарату Миродеп® обращайтесь к Общей характеристике лекарственного препарата.

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

Беременность

Вальпроевая кислота противопоказана:

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

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 и кроликах, 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 приёме во время беременности других противосудорожных препаратов, в частности:

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

Так 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, фенobarбиталом 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 врождённые пороки. Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжёлых врождённых пороков развития в общей популяции, составляющий 2%–3%. Риск тяжёлых врождённых 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, не представляется возможным.

Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев малых и тяжёлых врождённых 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 и 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 разви-

тия 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 нежелательные 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 противоэпилептическими 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 противоэпилептических 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 тяжелых врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития как при монотерапии вальпроевой кислотой, так и при

комбинированной противоэпилептической 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 ее 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.

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. 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 расстройств. Лечение вальпроевой кислотой должно быть прекращено перед зачатием и до прекращения контрацепции. 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 и противопоказано при лечении биполярных расстройств.

В случае 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.

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

Если женщина, 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 вальпроевая кислота 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 еще 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, гипофибриногемией и/или снижением содержания других факторов свёртывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногемии, 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 агитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса,

тремора, судорог и затруднений при вскармливании).

Применение вальпроевой кислоты у мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные проведенных ретроспективных обсервационных исследований в 2-х странах указывают на бóльший 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.

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 (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 концентра-

ции 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 гипопротеинемией

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и/или гипопротеинемией 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, находящимися 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 ребёнку. 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 Вы планируете беременность или забеременели, немедленно сообщите об этом своему лечащему врачу.

Лечение следует начинать в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся, 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, либо капельно в течение суток, либо капельно в виде 4-х инфузий, продолжительностью по 1 часу).

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

Приготовление раствора

Перед применением препарата в виде инфузий препарат разводят 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 одноразового 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.

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;

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)).

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.

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), 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;

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;

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

привило 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);

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;

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, рабдомиолиз.

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.

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.

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. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной 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 лёгких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжёлых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.