МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция по применению лекарственного препарата

для медицинского применения

Депакин®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001530- 17 05 17
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: Депакин®

Международное непатентованное наименование: вальпроевая кислота.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (в комплекте с растворителем).

Состав

В 1 флаконе с препаратом содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия – 400 мг.

В 1 ампуле с растворителем содержится:

вода для инъекций – 4 мл.

Описание

Препарат: спрессованная пористая масса от белого до почти белого цвета. Допускается наличие отдельных фрагментов массы.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу существования двух механизмов противосудорожного действия препарата Депакин®. Первый – это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая воздействует на ГАМК-ергическую систему, вызывая повышение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активируя 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.

Фармакокинетика

Биодоступность вальпроевой кислоты при внутривенном введении составляет 100 %.

Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40 –100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л) (определяются перед приемом 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 приеме 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. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %

При гипопротеинемии общая концентрации 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, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

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 Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость, как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и антагонисты витамина К.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

$T_{1/2}$ 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 (10 %).

Особенности фармакокинетики при беременности

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

Показания

Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно

невозможно.

У взрослых

- Генерализованные эпилептические приступы: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).
- Парциальные эпилептические приступы: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).

У детей

- Генерализованные эпилептические приступы: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).
- Парциальные эпилептические приступы: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами).
- Профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата.
- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников.
- Тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента.
- Печеночная порфирия.
- Установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, у детей младше двухлетнего возраста (см. раздел «Особые указания»).
- Пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины)

(см. раздел «Особые указания»).

- Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
- Комбинация с мефлохином.
- Комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- У детей до 3-х летнего возраста из-за повышенного риска поражения печени (см. раздел «Особые указания»).
- При одновременном приеме нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени).
- При почечной недостаточности (требуется коррекция доз).
- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе.
- При беременности (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).
- При врожденных ферментопатиях.
- При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).
- При гипопротеинемии.
- При одновременном приеме 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).
- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).
- При одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, 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 препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических

эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты).

- При одновременном применении топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии).
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

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.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты.

Врожденные пороки развития

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. 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, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 – 13,29). Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составлявший 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется

возможным.

Нарушения психического и физического развития

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не исключен на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные 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, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Хотя 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 спектра аутистических расстройств (приблизительно трех-пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ).

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат Депакин® не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть, его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат Депакин®, планирует беременность.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Депакин®.

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

Если женщина с эпилепсией планирует беременность, или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® все-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 прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты.

Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное ультразвуковое исследование.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у

новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания 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.

Поэтому у новорожденных, 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 свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время третьего триместра беременности.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, 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).

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел «Побочное действие»). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел «Побочное действие»). Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

Период грудного вскармливания

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

Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин®, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно

вызываемые им гематологические нарушения.

Способ применения и дозы

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

Через 4 – 6 часов после последней пероральной дозы проводится внутривенное введение препарата, разведенного раствором натрия хлорида для инъекций (0,9 %):

- или в виде непрерывной инфузии ранее применявшейся дозы в течение суток;
- или в виде 4-х инфузий, продолжительность по 1 ч (в этом случае с каждой инфузией вводится ¼ 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

Внутривенное болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 минут; 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. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата Депакин® может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учетом клинического состояния пациента.

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

Предупреждение для пациенток женского пола

В случае наступления беременности препараты вальпроевой кислоты могут причинить серьезный вред будущему ребенку. Всегда применяйте эффективные способы контрацепции во время лечения.

Если Вы планируете беременность или забеременели, немедленно сообщите об этом своему лечащему врачу.

Лечение препаратами Депакин® следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать отношение польза/риск. Предпочтительным является применение препаратов Депакин® 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 разовые дозы.

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность, и/или гипопротеинемия

У пациентов с почечной недостаточностью 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, вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Побочное действие

Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто $\geq 10\ \%$; часто $\geq 1\ \%$ и $< 10\ \%$; нечасто $\geq 0{,}1\ \%$ и $< 1\ \%$; редко $\geq 0{,}01\ \%$ и $< 0{,}1\ \%$; очень редко $< 0{,}01\ \%$; частота неизвестна (когда по имеющимся данным оценить частоту развития НР не представляется возможным).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

Тератогенный риск (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).

Нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения.

Лейкопения и панцитопения могут быть, как с депрессией костного мозга, так и без нее.

После отмены препарата картина крови возвращается к норме.

Редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени,

увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [Международного нормализированного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»).

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

Лабораторные и инструментальные данные

Редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут).

Нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог (см. раздел «Особые указания»).

Редко: обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства.

Частота неизвестна: седация.

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота (наблюдалась через несколько минут после внутривенного

введения препарата с ее спонтанным исчезновением через несколько минут).

Часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии.

Нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»).

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа.

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

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен.

Редко: системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания).

Нарушения со стороны эндокринной системы

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

Редко: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников).

Редко: гипераммониемия* (см. раздел «Особые указания»), ожирение.

*Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гиперамомониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования (см. раздел «Особые указания»).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы)

Редко: миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нечасто: васкулит.

Общие расстройства и изменения в месте введения

Нечасто: гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях - со

смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников.

Частота неизвестна: нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики

Часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами).

Редко: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

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

Передозировка

Симптомы передозировки Клинические проявления острой массивной 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 отеком головного мозга.

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

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение передозировки

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, в случае приема 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 прием 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 функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (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 счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому 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 печеночный 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 тяжелых 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 уменьшать плазменные концентрации оланзапина.

- Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. 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 приема 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 % (ингибирование 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 ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому 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 сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин

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

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного 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, включая варфарин и другие производные кумарина

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

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

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее 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 при одновременном применении рифампицина.

Ингибиторы протеаз

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

Колестирамин

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

Другие взаимодействия

С топираматом или ацетазоламидом

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.

С кветиапином

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

С эстроген-прогестогенными препаратами

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.

С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами

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

С клоназепамом

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

С миелотоксичными лекарственными средствами

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

Особые указания

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

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

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

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов; дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

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

Симптомы, подозрительные на поражение печени

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

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

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

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других

симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин®. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита; с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

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.

Суицидальные мысли и попытки

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

Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин®, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и попыток, а, в случае их возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие

с другими лекарственными средствами).

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG); например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»).

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

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось, вместо улучшения, обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел «Побочное действие»).

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

Препарат Депакин® не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и

физического развития у детей, которые внутриутробно были подвергнуты воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно переоценивать соотношение пользы и риска в следующих случаях: во время регулярного пересмотра лечения, при достижении девочкой половой зрелости и, в срочном порядке, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту.

Во время лечения вальпроевой кислотой женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции и быть проинформированы о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® во время беременности (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»). Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю информацию о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® во время беременности.

В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен удостовериться в том, что пациентка понимает:

• природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного действия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;

• необходимость использования эффективной контрацепции;

• необходимость регулярного пересмотра лечения;

• необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности.

Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно, перевести на альтернативное лечение перед тем, как она предпримет попытку зачатия (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Лечение вальпроевой кислотой следует продолжать только после того, как врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку для нее соотношения пользы и рисков от лечения препаратом.

Дети

У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой

кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Почечная недостаточность

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

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)

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

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко. У пациентов с системной красной волчанкой потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять с потенциальным риском при применении препарата.

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 *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro,* для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® с бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 400 мг (в комплекте с растворителем).

По 400 мг лиофилизата во флаконах бесцветного стекла (тип I), укупоренные каучуковой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой типа «flip-off».

По 4 мл растворителя в ампулы бесцветного стекла (тип I) с линией разлома и дополнительным кольцом на верхней части ампулы.

По 1 флакону и 1 ампуле в пластиковую контурную ячейковую упаковку без покрытия (поддон). По 1 поддону вместе с инструкцией по применению во внутреннюю картонную пачку.

По 4 внутренние картонные пачки в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизата 3 года; растворителя 5 лет.

Примечание: Срок годности комплекта соответствует наименьшему сроку годности компонента, входящего в комплект.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

Производитель

Санофи С.п.А., Италия

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-14-00. Факс (495) 721-14-11.

Зам. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова



CCDS v 21 (19+20)