МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Депакин® Хроносфера™

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛСР-005197/08.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Депакин® Хроносфера™.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вальпроевая кислота.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: гранулы пролонгированного действия.

СОСТАВ

В 1 пакетике ***Депакин® Хроносфера™ 100 мг*** содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия - 66,66 мг и вальпроевая кислота - 29,03 мг (всего в пересчете на вальпроат натрия - 100 мг);

вспомогательные вещества: парафин твердый – 101,26 мг, глицерола дибегенат 106,05 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

В 1 пакетике ***Депакин® Хроносфера™ 250 мг*** содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия - 166,76 мг и вальпроевая кислота - 72,61 мг (всего в пересчете на вальпроат натрия - 250 мг);

вспомогательные вещества: парафин твердый 253,32 мг, глицерола дибегенат – 265,30 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

В 1 пакетике ***Депакин® Хроносфера™ 500 мг*** содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия - 333,30 мг и вальпроевая кислота - 145,14 мг (всего в пересчете на вальпроат натрия - 500 мг);

вспомогательные вещества: парафин твердый 506,31 мг, глицерола дибегенат – 530,25 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

В 1 пакетике ***Депакин® Хроносфера™ 750 мг*** содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия - 500,06 мг и вальпроевая кислота - 217,75 мг (всего в пересчете на вальпроат натрия - 750 мг);

вспомогательные вещества: парафин твердый 759,64 мг, глицерола дибегенат – 795,55 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

В 1 пакетике ***Депакин® Хроносфера™ 1000 мг*** содержится:

действующее вещество: вальпроат натрия - 666,60 мг и вальпроевая кислота - 290,27 мг (всего в пересчете на вальпроат натрия - 1000 мг);

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 1012,63 мг, глицерола дибегенат – 1060,50 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

* - добавляют разбрызгиванием после процесса охлаждения расплава и выражают в процентах от количества четырех других компонентов: 0,7% (приблизительное количество, абсорбируемое на гранулах: 0,56%).

ОПИСАНИЕ

Легко сыпучие без образования агломератов воскообразные микрогранулы почти белого или слегка желтоватого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую передачу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата.

Максимальная концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови (C_{max}) после приема препарата Депакин® Хроносфера™ внутрь достигается примерно через 7 часов.

По сравнению лекарственной формой, покрытой кишечно-растворимой оболочкой, эквивалентные дозы препарата Депакин® Хроносфера™, характеризуется более длительной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более линейной корреляцией между дозами и плазменной концентрацией вальпроевой кислоты (общей концентрации и концентрации свободной фракции). Кроме этого C_{max} и максимальная плазменная концентрация свободной фракции вальпроевой кислоты являются более низкими

(снижение составляет около 25%), но при этом имеется относительно более стабильная фаза плато плазменных концентраций от 4 до 14 часов после приема, величина колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™ по сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечно-растворимой оболочкой, уменьшается вдвое в результате чего вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток.

При курсовом приеме препарата равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

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 сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

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. В связи с уменьшением величины колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™, вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток по сравнению с лекарственной формой вальпроевой кислоты с немедленным высвобождением.

Связь вальпроевой кислоты 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 плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) 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, то есть, близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты 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 вальпроевой кислоты 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 степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

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

При применении вальпроевой кислоты в монотерапии ее период полувыведения составляет 12-17 часов. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени(такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а период полувыведения уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Период полувыведения у детей старше 2-х месячного возраста близок к таковому у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени период полувыведения вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение периода полувыведения до 30 часов.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5-10%).

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 крови, что может приводить к увеличению

содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- Для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоконические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;
- Для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее.
- Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств

У грудных детей (начиная с 6 месяца жизни) и детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- Для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоконические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;
- Для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее.
- 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 его близких кровных родственников.
- Тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента.
- Тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы.
- Печеночная порфирия.
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
- Комбинация с мефлохином.

- Комбинация со зверобоем продырявленным.
- Детский возраст до 6 месяцев.

С осторожностью

- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе.
- При беременности.
- При врожденных ферментопатиях.
- При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).
- При почечной недостаточности (требуется коррекция дозы).
- При гипопротеинемии.
- У пациентов, получающих несколько противосудорожных препаратов из-за повышенного риска поражения печени.
- При одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного 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, примидина, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты).
- При одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый

риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности.

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

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

Имеющиеся данные предполагают существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с вальпроевой кислотой из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

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.

В связи с вышеизложенным, Депакин® Хроносфера™ не должен применяться при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера™ или

возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая Депакин® Хроносфера™, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™.

Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина планирует беременность или забеременела, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний.

- При показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой.
- При показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом вальпроевой кислотой все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять ее в наименьшей эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм медленного высвобождения.
- Кроме этого за месяц до зачатия и в течение 2-х месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг в сутки), так как это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки.
- Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром, связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную

концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

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

Период кормления грудью

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

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™ матери могут рассмотреть вопрос о кормлении грудью, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Депакин® Хроносфера™ является лекарственной формой, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием.

Депакин® Хроносфера™ представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и, соответственно, более равномерное в течение суток ее распределение в тканях.

Режим дозирования

Биполярные аффективные расстройства

Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента.

Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эпилепсия

В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для детей (до 14 лет) - 30 мг/кг массы тела;
- для подростков 14-18 лет – 25 мг/кг массы тела;
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) – 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	**Масса тела**	**Средняя суточная доза* (мг/сутки)**
Грудные дети от 6 до 12 мес.	Около 7,5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	Около 10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	Около 15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7 до 14 лет	Около 25-40 кг	750-1200 мг
Подростки от 14 лет	Около 40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

* - доза в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться, главным образом, на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающая сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40 – 100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше

100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

При переходе с лекарственных форм препарата Депакин® немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на Депакин® Хроносфера™ рекомендуется сохранять ту же самую суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® Хроносфера™ следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами, их следует добавлять постепенно (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия").

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу препарата Депакин® Хроносфера™.

Особые группы пациентов

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.

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 связанной с белками плазмы крови фракции вместе), чтобы избежать

возможных ошибок в подборе дозы.

Способ применения

Препарат принимается внутрь.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 100 мг применяются только у детей и младенцев.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 1000мг применяются только у взрослых.

Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время приема пищи.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Препарат Депакин® Хроносфера™ должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.).

Препарат Депакин® Хроносфера™ **нельзя** применять с горячей пищей или напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.).

Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски.

Если Депакин® Хроносфера™ принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стеклу.

Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема.

Учитывая длительность процесса высвобождения действующего вещества и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс гранулы не всасывается из пищеварительного тракта, а выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень частые ≥10%; частые ≥1 и <10%; нечастые ≥0,1 и <1%; редкие ≥0,01 и <0,1%; очень редкие <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

Тератогенный риск (см. «см. раздел «Беременность и период кормления грудью»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частые

Тромбоцитопения.

Редкие

Панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка.

Неизвестная частота

Агранулоцитоз, изолированное, особенно при применении высоких доз, снижение содержания фибриногена в крови и удлинении протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов).

Нарушения со стороны нервной системы

Частые

Преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость.

Нечастые

Атаксия.

Редкие

Экстрапирамидные расстройства, которые могут быть необратимыми, включая обратимый паркинсонизм.

Очень редкие

Деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимые в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Несколько случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть изолированными или сочетаться с учащением частоты судорожных припадков (несмотря на лечение), уменьшающейся при отмене препарата или уменьшении его дозы. Эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редкие

Обратимая или необратимая глухота.

Нарушения со стороны органа зрения

Неизвестная частота

Диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые

В начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней.

Очень редкие

Панкреатит, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редкие

Энурез.

Имелось несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые

Преходящая или дозозависимая алопеция.

Очень редкие

Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, сыпь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Частые

Изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата.

Очень редкие

Гипонатриемия.

Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны сосудов

Редкие

Васкулит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частые

Увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует проводить обследование на предмет исключения этой патологии.

Очень редкие

Небольшие периферические отеки.

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестная частота

Ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редкие

Поражения печени.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Редкие

Аменорея и дисменорея.

Неизвестная частота

Мужское бесплодие.

Нарушения психики

Нечастые

Раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения,

Редкие

Изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия.

Неизвестная частота

Галлюцинации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

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.

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание

эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины.

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, 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 крови 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 период полувыведения 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%.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

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.

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 крови (ацетилсалициловая кислота)

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

Непрямые антикоагулянты

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, приводящее к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии, 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 препарата при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

С топираматом

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

С эстроген-прогестагенными препаратами

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами 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 одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний.

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.

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 повторяющейся 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 протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера ™. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, так как они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

Панкреатит

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

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

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических

препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен.

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

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Женщины детородного возраста

При применении препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции.

Методы контроля безопасности лечения препаратом Депакин® Хроносфера™

Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

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 моложе 3-х лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Почечная недостаточность

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

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

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.

Пациенты с системной красной волчанкой

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

Увеличение массы тела

Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.Со

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ ИЛИ ЗАНИМАТЬСЯ ДРУГИМИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ ВИДАМИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими

повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости, особенно в случаях комбинированной противоэпилептической терапии и в сочетании с бензодиазепинами).

ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг в пакетики из трехслойного комплекса (бумаги/алюминия/иономерной смолы).

По 30 или 50 пакетиков вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С.

Не охлаждать и не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Производитель

«Санофи Винтроп Индустрия» - 82 авеню Распай, 94250, Жантийи, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

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

И.о. руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова