

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА  
ЭНКОРАТ ХРОНО**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** ЭНКОРАТ ХРОНО (ENCORATE CHRONO)

**Международное непатентованное название:** Вальпроевая кислота

**Химическое название:** Вальпроат натрия: натрий 2-пропилпентаноат

Вальпроевая кислота: 2-пропилпентановая кислота

**Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Активные вещества:*

Вальпроат натрия - 133,5 мг, 200,0 мг и 333,0 мг

Вальпроевая кислота (эквивалентно вальпроату натрия) – 58,0 (66,5) мг, 87,0 (100,0) мг, 145,0 (167,0) мг

*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза – K100M (Метоцел - K100M), гипромеллоза – K15M (Метоцел - K15M), крахмал (высушенный), тальк очищенный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный; *состав оболочки:* метилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и бутилметакрилата сополимер (Эудрагит Е-100), титана диоксид, макрогол-6000, *краситель:* солнечный закат желтый.

**Описание:**

*Таблетки 200 мг и 300 мг:* Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

*Таблетки 500 мг :* Капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противозепилептическое средство

**Код АТХ:** N03AG01

**Фармакологическое действие**

Противозепилептическое средство, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Натрия вальпроат увеличивает содержание ГАМК (гамма-аминобутировой кислоты) в центральной нервной системе (ЦНС), что соответственно увеличивает содержание ГАМК в постсинаптических нейронах. Кроме того, натрия вальпроат влияет на перенос ионов калия через мембраны нейронов. В результате подобного воздействия снижается возбудимость и судорожная готовность зон головного мозга. Улучшает психическое состояние и настроение больных, обладает антиаритмической активностью.

**Фармакокинетика****Всасывание**

Вальпроевая кислота в форме таблеток пролонгированная действия характеризуется отсутствием латентного времени абсорбции, медленной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более низкой (на 25 %), но относительно более стабильной концентрацией в плазме между 4 и 14 ч.

Пища незначительно снижает скорость абсорбции; биодоступность – около 100%. Максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 2-8 часов после перорального применения таблеток пролонгированного действия. Равновесная концентрация. Равновесная концентрация в плазме достигается на 2-4 сут приема (зависит от интервалов между приемами).

**Распределение**

Связь с белками плазмы крови - 90 - 95% (при концентрации в плазме до 50 мг/л), при концентрации 50 – 100 мг/л снижается до 80-85%; при уремии, гипопроотеинемии и циррозе печени связывание с белками плазмы также снижено. Терапевтическая эффективность проявляется при концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40-100 мг/л. В тоже время, фармакологический и терапевтический эффекты данного препарата пролонгированного действия не всегда зависят от его концентрации в плазме. Объем распределения - 0.2 литра/кг массы тела.

**Метаболизм и выведение**

Вальпроевая кислота (1-3 %) и ее метаболиты (в виде конъюгатов, продуктов окисления, в т.ч. кетометаболитов) выводятся почками; небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом. Для данного препарата не отмечено пресистемного метаболизма. Проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер; выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10 % концентрации в плазме матери).

Время полувыведения составляет 8-22 часа. При сочетании с другими лекарственными средствами время полувыведения может составлять 6-8 ч вследствие индукции метаболических ферментов, у больных с нарушением функций печени, пожилых больных и детей до 18 мес может быть значительно длительнее.

**Показания к применению**

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

- Лечение генерализованной эпилепсии, особенно при следующих типах припадков (абсансы, клонические, тонические, миоклонические, тонико-клонические, атонические);
- Лечение парциальной эпилепсии (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- Изменения характера и поведения (обусловленные эпилепсией);
- Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто);
- маниакально-депрессивный психоз с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами Li<sup>+</sup> или другими лекарственными средствами;

У детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами:

- Лечение генерализованной эпилепсии, особенно при следующих типах припадков (абсансы, клонические, тонические, миоклонические, тонико-клонические, атонические);
- Лечение парциальной эпилепсии (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто);
- Фебрильные судороги, детский тик

**Противопоказания**

Индивидуальная непереносимость препарата, выраженные нарушения функции поджелудочной железы, печеночная недостаточность, острый и хронический гепатит, геморрагический диатез, порфирия, выраженная тромбоцитопения, период лактации, нарушение обмена цикла мочевины (в т.ч. в семейном анамнезе), дети с массой тела менее 20 кг (для данной лекарственной формы), не рекомендуется применять препарат в комбинации с мефлохином; зверобоем продырявленным; ламотриджином.

**С осторожностью**

Угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), органические заболевания головного мозга, заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; гипопроteinемия, умственная отсталость у детей, врожденные ферментопатии, почечная недостаточность, беременность, детский возраст до 3-х лет.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В экспериментальных исследованиях на мышах, крысах и кроликах показано тератогенное действие.

По имеющимся данным, у человека вальпроат преимущественно вызывает нарушение развития нервной трубки: миеломенингоцеле, расщелина позвоночника (1-2%). Описаны случаи лицевой дисморфии и пороков развития конечностей (особенно укорочение конечностей), а также пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Риск пороков развития выше при комбинированной противоэпилептической терапии, чем при монотерапии вальпроатом натрия. Однако довольно сложно установить причинно-следственную связь между пороками развития плода и другими факторами (в т.ч. генетическими, социальными, факторами внешней среды).

Учитывая вышеизложенное, при беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Если женщина планирует беременность, следует пересмотреть показания для противоэпилептического лечения.

При беременности не следует прерывать противоэпилептическое лечение вальпроатом, если оно эффективно. В таких случаях рекомендуется монотерапия; минимальную эффективную суточную дозу следует разделить на несколько приемов.

В дополнение к противоэпилептической терапии могут быть добавлены препараты фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут), т.к. они позволяют минимизировать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако независимо от того, получает ли пациентка фолаты или нет, в любом случае следует проводить специальный антенатальный контроль состояния нервной трубки или других пороков развития.

Вальпроат может вызывать геморрагический синдром у новорожденных, что, по-видимому, связано с гипофибриногенемией.

Были отмечены случаи развития афибриногенемии с летальным исходом. Возможно, это связано с уменьшением ряда факторов свертывания крови. У новорожденных следует контролировать число тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме и факторов свертывания крови.

Вальпроат выделяется с грудным молоком в низких концентрациях (от 1% до 10% от концентрации в плазме крови). По данным литературы и на основании небольшого клинического опыта можно планировать грудное вскармливание во время лечения Энкоратом Хроно в виде монотерапии с учетом профиля его безопасности (особенно гематологических расстройств).

### **Способ применения и дозы**

Режим дозирования препарата Энкорат Хроно подбирается индивидуально в зависимости от возраста и веса пациента, а также с учетом индивидуальной чувствительности к препарату. Препарат принимают внутрь. Суточную дозу следует принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

#### Монотерапия:

*Взрослые:* начальная доза - 600 мг/день. Увеличивать дозировку на 200 мг каждые три дня до достижения оптимального эффекта.

Принимать 1-2 раза в день. Максимально рекомендуемая доза 1-2 г.

*Дети с массой тела свыше 20 кг:* Начальная доза - 400 мг/день. Повышать постепенно дозировку до достижения оптимальной, обычно 20-30 мг/кг один раз в день или в двух отдельных дозах.

*Дети массой тела до 20 кг.* Не следует применять Энкорат Хроно детям данной категории.

*Пожилые пациенты:* Характерно, что объем распределения увеличивается, а объем плазмы снижается. Однако, при нормальной функции печени и почек данное увеличение количества свободного препарата клинически не значимо. Режим дозирования Энкорат Хроно у пожилых пациентов сходен с режимом дозирования у взрослых и подбирается индивидуально. У пациентов, у которых необходимый терапевтический эффект достигнут при терапии Энкорат таблетками, возможно применение Энкорат Хроно в соответствующей ежедневной дозировке.

### **Побочное действие**

*Со стороны ЦНС:* тремор, изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперактивное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, энцефалопатия, дизартрия, энурез, ступор, нарушение сознания; кома.

*Со стороны органов чувств:* диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, гастралгия, снижение аппетита или повышение аппетита, диарея, гепатит, запоры, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 нед).

*Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза:* угнетение костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения); тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов, приводящие к развитию гипокоагуляции (сопровождается удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоподтеками, гематомами, кровоточивостью и др.).

*Со стороны обмена веществ:* снижение или увеличение массы тела.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек,

фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

**Лабораторные показатели:** гиперкреатининемия, гипераммониемия, гиперглицинемия, гипербилирубинемия, незначительное повышение активности "печеночных" трансаминаз, ЛДГ (дозозависимое).

**Со стороны эндокринной системы:** дисменорея, вторичная аменорея, увеличение грудных желез, галакторея.

**Прочие:** периферические отеки, алопеция.

### **Передозировка**

Сообщалось о редких случаях передозировки препарата. При этом наблюдалась тошнота, рвота, головокружение, диарея, угнетение дыхания, гипорефлексия, миоз, коматозное состояние.

**Лечение:** промывание желудка (не позже 10-12 ч), прием активированного угля, форсированный диурез. При необходимости - стационарное лечение с использованием симптоматической терапии, гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Вальпроевая кислота усиливает эффекты, в т.ч. побочные, других противосудорожных лекарственных средств (ЛС) (фенитоин, ламотриджин), антидепрессантов, антипсихотических ЛС (нейролептиков), анксиолитиков, барбитуратов, ингибиторов моноаминоксидазы, тимолептиков, этанола. Добавление вальпроата к клоназепаму в единичных случаях может приводить к усилению выраженности абсансного статуса.

При одновременном применении вальпроевой кислоты с барбитуратами или примидоном отмечается повышение концентрации последних в плазме.

Увеличивает период полувыведения ламотриджина (подавляет ферменты печени, вызывает замедление метаболизма ламотриджина, вследствие чего его период полувыведения удлиняется до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей).

Снижает клиренс зидовудина на 38%, при этом его период полувыведения не изменяется.

Трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, антипсихотические ЛС (нейролептики) и другие ЛС, снижающие порог судорожной активности, уменьшают эффективность препарата Энкората Хроно.

При сочетании Энкората Хроно с салицилатами наблюдается усиление эффектов вальпроевой кислоты (вытеснение из связи с белками плазмы), усиливает эффект антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) и не прямых антикоагулянтов.

При сочетании с фенobarбиталом, фенитоином, карбамазепином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (ускорение метаболизма).

Фелбамат повышает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме на 35-50% (необходима коррекция дозы).

При одновременном применении препарата Энкорат Хроно с этанолом и другие ЛС, угнетающими ЦНС (трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы и антипсихотические ЛС), возможно усиление угнетения ЦНС.

Этанол и другие гепатотоксические ЛС увеличивают вероятность развития поражений печени.

Энкорат Хроно не вызывает индукции "печеночных" ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов.

Миелотоксические ЛС - повышение риска угнетения костномозгового кроветворения.

Вальпроевая кислота может, как повышать, так и снижать концентрацию этосуксимида в сыворотке крови вследствие изменения метаболизма.

Меропенем снижает плазменную концентрацию вальпроевой кислоты, что может привести к снижению противосудорожного эффекта.

При одновременном применении с топираматом повышается риск развития гипераммониемии и энцефалопатии.

### **Особые указания**

Во время лечения целесообразен контроль активности "печеночных" трансаминаз, концентрации билирубина, картины периферической крови, тромбоцитов крови, состояния системы свертывания крови, активности амилазы (каждые 3 мес, особенно при комбинации с другими противозепилептическими ЛС).

Пациентам, которые получают другие противозепилептические ЛС, перевод на прием препарата Энкорат Хроно следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 нед, после чего возможна постепенная отмена других противозепилептических ЛС. У пациентов, не получавших лечения другими противозепилептическими ЛС, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 нед.

Риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии, а также у детей.

Не допускается прием напитков, содержащих этанол.

Перед хирургическим вмешательством необходим общий анализ крови (в т.ч. числа тромбоцитов), определение времени кровотечения, показателей коагулограммы.

При возникновении на фоне лечения симптоматики "острого" живота до начала оперативного вмешательства рекомендуется определить концентрацию амилазы в крови для исключения острого панкреатита.

Во время лечения следует учитывать возможное искажение результатов анализов мочи при сахарном диабете (вследствие повышения содержания кетопроductов), показателей функции щитовидной железы.

При развитии любых острых серьезных побочных эффектов необходимо немедленно обсудить с врачом целесообразность продолжения или прекращения лечения.

Для снижения риска развития диспепсических расстройств возможен прием спазмолитиков и обволакивающих ЛС.

Резкое прекращение приема вальпроевой кислоты может привести к учащению эпилептических припадков.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:*

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 300 мг и 500 мг.

По 10 таблеток в стрип, изготовленный из алюминиевой фольги. По 3 стрипа вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Производитель:**

«Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.» Индия

«Sun Pharmaceutical Industries Ltd.», India

Сёвей № 214, Плот № 20,

Джи.Ай.Эй. Фейз - II,

Пипария, Сильвасса – 396 230,

Ю.Т. ов Дадра энд Нагар Хавели,

Индия

Survey No. 214, Plot No. 20,

G.I.A. Phase - II, Piparia,

Silvassa – 396 230,

U.T. of Dadra & Nagar Haveli,

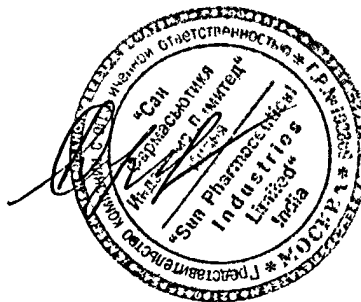
India

Претензии по качеству принимаются по адресу представительства компании в РФ:

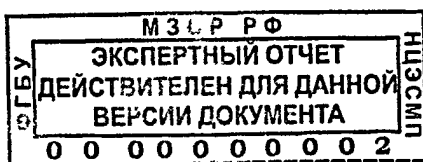
117420, г.Москва, ул.Профсоюзная, дом 57, офис 722

тел. (495) 334-28-77

Глава Представительства



К.Каннипутур



47179