

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «10»___01___2017 г.
№ N005947

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средств**

Депакин® Хроно

Торговое название

Депакин® Хроно

Международное непатентованное название

Вальпроевая кислота

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия, делимые, 300 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: натрия вальпроат 199.8 мг
вальпроевая кислота 87.0 мг, (что соответствует 300 мг натрия вальпроата

вспомогательные вещества: гипромеллоза 4000, этилцеллюлоза, сахарин натрия, кремния диоксид коллоидный.

состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E171), полиакрилатная дисперсия 30%.

Описание

Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета, с разделительной риской.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические препараты. Жирных кислот производные.

Вальпроевая кислота.

Код АТХ N03AG01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Биодоступность вальпроата в крови при пероральном приёме близка к 100%.

Препарат распределяется большей частью в системный кровоток и во внеклеточную жидкость. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и ткани головного мозга. Период полувыведения составляет 15 - 17 ч. Для терапевтического эффекта необходима минимальная концентрация в сыворотке крови 40–50 мг/л, колеблющаяся в пределах 40–100 мг/л. Если требуется более высокая плазменная концентрация, необходимо взвесить пользу и риск развития нежелательных эффектов, особенно, дозозависимых. Несмотря на это, при концентрации, сохраняющейся на уровнях выше 150 мг/л, дозу необходимо снизить. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается за 3-4 дня. Связывание с белками крови является дозозависимым и насыщаемым. Вальпроат подвергается метаболизму глюкурон- конъюгацией и бета-окислением, затем выводится, преимущественно с мочой. Может подвергаться диализу, однако, гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10%). Вальпроат не индуцирует ферменты, вовлечённые в метаболическую систему цитохрома P450. В отличие от большинства других противоэпилептических средств он не ускоряет ни свою собственную деградацию, ни таковую других веществ, таких как эстроген-прогестагены и пероральные антикоагулянты.

При сравнении с гастрорезистентной лекарственной формой вальпроата, для лекарственной формы пролонгированного высвобождения при тех же самых дозах характерно исчезновение периода запаздывания при всасывании, пролонгированное всасывание, идентичная биодоступность, более низкие общая максимальная концентрация и плазменная концентрация свободного вещества (C_{max} ниже, примерно, на 25% с относительно стабильным плато через 4–14 часов после введения); этот эффект «сглаживания максимума» обеспечивает более постоянную и более равномерно распределённую концентрацию вальпроевой кислоты на протяжении 24-часового периода: после введения одной и той же дозы дважды в день амплитуда колебаний плазменных концентраций снижается наполовину, линейная зависимость между дозой и плазменной концентрацией (общей и свободного вещества) более выражена.

Фармакодинамика

Депакин® Хроно действует преимущественно на центральную нервную систему. Противосудорожное действие Депакина® Хроно проявляется в отношении разнообразных типов судорожных припадков эпилепсии у человека.

Депакин® Хроно обладает двумя типами противосудорожного действия: первый тип является непосредственным фармакологическим эффектом, связанным с концентрациями Депакина® Хроно в плазме и тканях головного мозга, второй тип действия не прямой и, вероятно, связан с метаболитами вальпроата, находящимися в тканях головного мозга, либо же с изменениями нейротрансмиттеров или прямым воздействием на мембрану. Наиболее широко признанная гипотеза связана с уровнем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), который повышается после применения Депакина® Хроно. Депакин® Хроно снижает продолжительность промежуточной фазы сна с одновременным увеличением ее медленно-волнового компонента.

Показания к применению

- лечение эпилепсии у взрослых и детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиэпилептическими средствами как при генерализованных припадках (клонические, тонические, тоно-клонические, абсанс, миоклонические и атонические припадки; синдром Леннокса-Гасто), так и фокальной эпилепсии (фокальные припадки с вторичной генерализацией или без неё)
- лечение у взрослых маниакального синдрома при биполярных расстройствах и профилактика рецидивов, маниакальные эпизоды при которых поддавались лечению Депакином Хроно.

Способ применения и дозы

Депакин® Хроно представляет собой лекарственную форму с пролонгированным высвобождением Депакина, которая приводит к снижению пиковых концентраций действующего вещества в плазме и обеспечивает более равномерные концентрации в течение суток.

Учитывая дозировку данного лекарственного препарата, он предназначен только для взрослых и детей весом более 17 кг.

Данная лекарственная форма не подходит для детей младше 6 лет (риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Для детей в возрасте младше 11 лет из пероральных лекарственных форм подходят сироп, пероральный раствор и гранулы с пролонгированным высвобождением.

Дозировка

Начальная суточная доза составляет обычно 10-15 мг/кг, затем ее повышают до оптимальной дозы (см. ниже «Начало лечения»).

Средняя суточная доза составляет 20 - 30 мг/кг. Тем не менее, если эпилептические припадки не поддаются контролю при таких дозах, их можно повышать, при этом пациенты должны находиться под тщательным контролем.

Для младенцев и детей обычная доза составляет 30 мг/кг в сутки. Для

взрослых обычная доза составляет 20-30 мг/кг в сутки. Для пожилых пациентов дозу следует устанавливать, учитывая контроль эпилептических припадков.

Суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного; тем не менее, следует принимать во внимание значительную межиндивидуальную чувствительность к вальпроату.

Четкая взаимосвязь между суточной дозой, концентрациями препарата в сыворотке крови и терапевтическим эффектом установлена не была: дозировка определяется, главным образом, на основе ответа пациента на лечение.

Определение уровней вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилептические припадки не поддаются контролю или есть подозрение на побочные эффекты. Эффективный терапевтический диапазон обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Способ применения

Для приема внутрь.

Данный лекарственный препарат принимается каждый день в виде 1 или 2 разделенных доз, предпочтительно во время еды.

При хорошо контролируемой эпилепсии возможно применение в качестве однократной суточной дозы.

Таблетки следует проглатывать целиком, не дробя и не разжевывая.

Начало лечения

- пациентам, у которых соответствующий контроль достигается при помощи лекарственных форм с быстрым высвобождением Депакина, рекомендуется поддерживать суточную дозу при переходе на Депакин[®] Хроно

- если пациент уже проходит лечение и принимает прочие противоэпилептические препараты, лечение Депакином[®] Хроно следует вводить постепенно для достижения оптимальной дозы примерно в течение 2 недель, после чего, при необходимости, опустившие лечение сокращается, основываясь на эффективности лечения

- для пациентов, не принимающих другие противоэпилептические препараты, дозировку следует увеличивать поэтапно через 2-3 дня с тем, чтобы достичь оптимальной дозы примерно в течение одной недели

- при необходимости следует постепенно начать комбинированную терапию с другими противоэпилептическими средствами (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Побочные действия

Очень часто

- тремор

- тошнота

Часто

- сонливость, экстрапирамидальные расстройства, ступор**, седативные расстройства, судороги**, расстройства памяти, головная боль, нистагм
- потеря слуха
- рвота
- нарушения со стороны десен (в основном гиперплазия десен), стоматит в эпигастральной области
- диарея, которая может возникнуть в начале лечения, но, как правило, при продолжительном приеме исчезает через несколько дней
- временное и/или дозозависимое выпадение волос
- гипонатриемия
- кровотечение
- повышение массы тела*. Ввиду того, что повышение веса представляет собой фактор риска развития синдрома поликистоза яичников, вес пациента должен тщательно контролироваться (см. «Особые указания»)
- анемия, дозозависимая тромбоцитопения, которая, в целом, выявляется систематически и без каких-либо клинических последствий. Среди пациентов с бессимптомной тромбоцитопенией, по возможности, учитывая количество тромбоцитов и контроль течения заболевания, простое снижение дозировки данного лекарственного препарата обычно ведет к устранению тромбоцитопении
- спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, агитация, расстройство внимания
- заболевание печени (см. «Особые указания»)
- нарушение менструального цикла

Нечасто

- лейкопения, панцитопения
- кома**, энцефалопатия**, вялость**, обратимый синдром Паркинсона, атаксия, парестезия
- экссудативный плеврит
- панкреатит, возможно с летальным исходом, требующий раннего прекращения лечения
- почечная недостаточность
- ангиоэдема, кожные реакции, заболевания волос (например, аномальная структура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос)
- летаргия**
- ангионевротический отёк
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение уровня андрогенов)
- гипотермия, нетяжелая форма периферического отека
- аменорея
- при длительном лечении Депакином® Хроно, есть сообщения о

снижении минеральной плотности кости, остеопении, остеопорозе и переломах. Механизм действия Депакина® Хроно на костный метаболизм неизвестен.

- острая системная красная волчанка, острый некроз скелетных мышц

Редко

- аплазия костного мозга или истинная эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, анемия макроцитарная, макроцитоз

- снижение по крайней мере одного коагуляционного фактора, аномальные результаты тестов коагуляции (например, повышение протромбинового времени, повышение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, повышение INR), дефицит витамина B8 (биотина)/дефицит биотинидазы

- когнитивные нарушения с бессимптомными и прогрессирующими проявлениями (которые могут прогрессировать до полной деменции), которые исчезают спустя несколько недель после прекращения лечения

- энурез, недержание мочи, тубулоинтерстициальный нефрит

- гипотериоз

- гипераммониемия (изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений не требует отмены препарата)

- миелодиспластический синдром

- влияние на сперматогенез (в частности, ограничение подвижности сперматозоидов), поликистоз яичников

- токсический эпидермальный некроз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, DRESS-синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями) или синдром лекарственной непереносимости

- нарушение поведения, психомоторная гиперактивность, неспособность к обучению (в основном у детей)

*т.к. увеличение массы тела является фактором риска для синдрома поликистозных яичников, вес пациента должен быть тщательно проверен

** иногда ведут к переходящей коме (энцефалопатии), изолированной или ассоциированной с парадоксальным повышением эпилептических припадков, с регрессией при отмене лечения или снижении дозы. Такие состояния зачастую появляются во время комбинированной терапии (особенно в комбинации с фенобарбиталом или топираматом) или после внезапного повышения доз вальпроата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата в анамнезе

- острый и хронический гепатит

- случаи тяжёлого гепатита в личном или семейном анамнезе пациента, в том числе, вызванные лекарственными препаратами

- печеночная порфирия

- митохондриальные расстройства, вызванные мутациями в гене, кодирующем фермент митохондриальной полимеразы

- комбинированный прием с мефлохином
- комбинированный прием со зверобоем
- детский возраст до 6 лет

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации

В комбинации с мефлохином

Риск появления эпилептических припадков у больных эпилепсией в связи с повышенным метаболизмом вальпроевой кислоты и конвульсантным эффектом мефлохина.

В комбинации со зверобоем

Риск снижения концентрации в плазме и эффективности противосудорожного средства.

Нерекомендуемые комбинации

В комбинации с ламотриджином

Более высокий риск увеличения токсичности на фоне приема ламотриджина, в особенности тяжелых кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз).

Помимо этого, может произойти повышение концентраций ламотриджина в плазме (понижение степени печеночного метаболизма за счет вальпроата натрия).

В тех случаях, когда требуется совместное применение, следует проводить тщательный клинический мониторинг.

В комбинации с пенемами

Риск появления эпилептических припадков на фоне быстрого снижения концентраций вальпроевой кислоты в плазме, которые могут остаться не выявленными.

Комбинации, требующие особых предосторожностей

В комбинации с азтреонамом

Риск появления судорожных припадков в результате понижения концентраций вальпроевой кислоты в плазме.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме и возможная коррекция дозы противосудорожного средства во время лечения с применением противомикробного средства и после его отмены.

В комбинации с карбамазепином

Повышение концентрации активного метаболита карбамазепина в плазме с признаками передозировки. Кроме того, снижение концентраций вальпроевой кислоты в плазме, связанное с увеличением печеночного метаболизма вальпроевой кислоты под действием карбамазепина.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме и коррекция обоих противосудорожных средств.

В комбинации с Фелбаматом

Повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке с

понижением клиренса вальпроевой кислоты до 22% - 50%, с риском передозировки.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, мониторинг лабораторных параметров и, возможно, коррекция дозы вальпроевой кислоты в ходе лечения фелбаматом и после его отмены. Помимо этого, вальпроевая кислота может привести к понижению среднего клиренса Фелбамата вплоть до 16%.

В комбинации с фенобарбиталом и, путем экстраполяции, примидоном
Повышение концентрации фенобарбитала в плазме с признаками передозировки, ввиду подавления печеночного метаболизма, который, зачастую, отмечается у детей. Кроме того, снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме, связанное с усилением печеночного метаболизма фенобарбиталом.

Клинический мониторинг в течение первых 15 дней комбинированного лечения с немедленным снижением дозы фенобарбитала при появлении признаков седации; особенно, проведение мониторинга плазменных концентраций обоих антиконвульсантов.

В комбинации с фенитоином (и путем экстраполяции фосфенитоином)

Изменение концентрации фенитоина в плазме. Помимо этого риск снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме, связанного с усилением печеночного метаболизма последней фенитоином.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, определение концентраций в плазме и, при необходимости, коррекция дозы обоих противосудорожных средств.

В комбинации с рифампицином

Риск появления судорожных припадков в результате повышения печеночного метаболизма вальпроата за счет рифампицина.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, контроль лабораторных параметров и, при необходимости, коррекция дозы противосудорожных средств во время лечения рифампицином и после его отмены.

В комбинации с топираматом

Риск развития гипераммониемии или энцефалопатии, обычно приписываемый вальпроевой кислоте, при одновременном применении с топираматом.

Рекомендуется: усиленный клинический контроль в начале лечения и контроль лабораторных параметров при появлении симптомов, указывающих на такой эффект.

В комбинации с зидовудином

Риск повышения частоты появления побочных эффектов зидовудина, особенно гематологических эффектов, на фоне понижения метаболизма зидовудина за счет вальпроевой кислоты.

Рекомендуется: регулярный мониторинг и контроль лабораторных показателей. Рекомендуется выполнять гемограммы для выявления анемии во время первых двух месяцев комбинированного лечения

Комбинации, которые следует принять во внимание

В комбинации с нимодипином (перорально, и, по экстраполяции, в виде инъекции)

Риск усиления гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его концентрации в плазме (уменьшение метаболизма вальпроевой кислотой).

Прочие формы взаимодействия

В комбинации с пероральными контрацептивами

Вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом, он не снижает эффективность эстроген-прогестероновой гормональной контрацепции у женщин

Особые указания

Предупреждение: Для девочек-подростков, женщин детородного возраста и беременных женщин

Вальпроат не должен назначаться девочкам-подросткам, женщинам детородного возраста и беременным женщинам в связи с высокой тератогенностью, за исключением случаев, когда альтернативные методы лечения являются неэффективными или плохо переносятся пациентом. Польза-риск должны быть тщательно пересмотрены в ходе лечения пациенток в период полового созревания и в срочном порядке, если женщина детородного возраста, проходящая лечение Депакином® Хроно, планирует беременность или уже забеременела.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и должны быть проинформированы о риске и пользе применения Депакина® Хроно при беременности.

Лечащий врач при назначении препарата должен гарантировать, что пациентка получает полную информацию о рисках. Пациенты должны быть обеспечены соответствующими материалами, такими как информационные брошюры для пациентов для полной информации о рисках.

Лечащий врач, прежде чем начинать лечение, должен убедиться в том, что пациент надлежащим образом заполнил и подписал бланк договора о лечении.

Доктор, который назначает препарат (лечащий врач), должен убедиться, что пациент понимает:

- характер и величину рисков воздействия вальпроата во время беременности, в частности, тератогенность и нервные расстройства
- необходимость использования эффективной контрацепции
- необходимость регулярного пересмотра плана лечения
- необходимость срочной консультации с врачом в случае планируемой беременности или возникшей беременности

Женщины, планирующие беременность, должны предпринять все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия, если это возможно. Терапия вальпроатом может быть продолжена только после переоценки пользы и рисков лечения пациентов с помощью врача, имеющего опыт в лечении эпилепсии.

Введение противоэпилептического средства может, в редких случаях, сопровождаться повышением числа эпилептических припадков или появлением нового типа эпилептического припадка у пациентов, независимо от спонтанных флуктуаций, отмечаемых при некоторых типах эпилепсии. Что касается вальпроата, то это преимущественно вносит изменения в сопутствующее противоэпилептическое лечение или фармакокинетическое взаимодействие (см. «Лекарственные взаимодействия»), токсичность (заболевание печени или энцефалопатия – см. «Особые указания» и «Побочные действия») или передозировку. Ввиду того, что данный лекарственный препарат метаболизируется в вальпроевую кислоту, его не следует комбинировать с прочими лекарственными препаратами, проходящими ту же самую трансформацию, в целях избежания передозировки вальпроевой кислотой (например: дивальпроат, вальпромид).

Заболевание печени

Условия появления

В редких случаях сообщается о заболеваниях печени с тяжелым или иногда с летальным исходом.

Группу повышенного риска составляют младенцы и дети до 3 лет с эпилепсией тяжелой степени, особенно эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга, задержкой умственного развития и/или врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями. В возрасте старше 3 лет частота таких осложнений значительно уменьшается и постепенно снижается с возрастом.

В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдаются в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями, и чаще всего при комбинированном противоэпилептическом лечении.

Предупреждающие признаки

Ранняя диагностика преимущественно основывается на результатах клинического обследования. В частности, должны быть приняты во внимание два типа манифестации болезни, особенно в отношении пациентов группы повышенного риска (см. «Условия появления»), которые могут предшествовать желтухе:

- во-первых, неспецифические системные признаки, обычно появляющиеся внезапно, такие как астения, анорексия, истощение, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе.

- во-вторых, рецидив эпилептических припадков, несмотря на соответствие лечения.

Рекомендуется поставить в известность пациентов, а если это дети, то их семьи, что при появлении таких клинических симптомов следует немедленно обратиться к врачу. Кроме клинического обследования, следует сразу же выполнить функциональные пробы печени.

Обнаружение

В течение первых 6 месяцев лечения необходимо периодически контролировать функциональные пробы печени.

Среди классических тестов наиболее уместны тесты, отражающие синтез белка печенью, и, особенно, протромбиновое время (ПВ). В случае подтверждения аномально низкого уровня протромбинового времени, особенно, если также отмечаются прочие аномальные отклонения в лабораторных анализах (значительное понижение уровня фибриногена и факторов свертывания, повышение уровня билирубина и печеночных трансаминаз – см. «Особые указания»), лечение Депакином® Хроно должно быть приостановлено (в качестве меры предосторожности следует также прервать лечение производными салицилата при комбинированном назначении, поскольку они используют одинаковые пути метаболизма).

Панкреатит

В редких случаях отмечался панкреатит, иногда с летальным исходом. Эти случаи наблюдались, независимо от возраста больного и продолжительности лечения, при этом дети младшего возраста входили в группу риска.

Панкреатит с неблагоприятным исходом обычно отмечается у детей младшего возраста или пациентов с тяжелой эпилепсией, повреждением головного мозга или тех, кто проходит лечение несколькими противоэпилептическими средствами.

Если панкреатит появляется наряду с печеночной недостаточностью, риск летального исхода повышается.

В случае появления острой боли в животе или таких признаков со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота, рвота и/или анорексия, следует рассмотреть диагностирование панкреатита и, у пациентов с повышенным уровнем ферментов поджелудочной железы, лечение следует прекратить и принять необходимые альтернативные меры.

Риск суицида

Суицидальное мышление или поведение отмечалось среди пациентов, лечившихся противоэпилептическими средствами по нескольким показаниям. Мета-анализ данных, полученных из рандомизированных, плацебо контролируемых исследований противоэпилептических средств, также показал легкое повышение риска появления суицидального мышления и поведения. Причины данного

риска неизвестны, и доступные данные не позволяют исключать повышенный риск при применении вальпроата. Следовательно, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет появления признаков суицидального мышления и поведения, и должно быть рассмотрено соответствующее лечение. Пациенты (или их опекуны) должны быть проинформированы о том, что они должны обратиться к врачу в случае появления суицидального мышления или поведения.

Пациенты с известными или предполагаемыми митохондриальными заболеваниями.

Вальпроат может вызвать или ухудшить клинические признаки основных митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также кодируемого ядерного гена POLG.

В частности, более частые случаи вальпроат-индуцированной острой печеночной недостаточности и смерти от заболеваний печени были зарегистрированы у больных с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене для митохондриального фермента полимеразы, например, синдром Альперса-Гуттенлохера.

Расстройства, связанные с POLG, следует рассматривать у пациентов с POLG в семейном анамнезе или предрасположенных к симптомным расстройствам, связанным с POLG, например: необъяснимой энцефалопатией, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), эпилептическим статусом на момент первичного осмотра, задержкой развития, психомоторной регрессией, сенсомоторной нейропатией, миопатией, мозжечковой атаксией, офтальмоплегией или сложной затылочной мигренью, предшествующей эпилептическому припадку. Диагностирование POLG мутаций должно выполняться в соответствии с современной клинической практикой для оценки таких нарушений.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Данный лекарственный препарат содержит 47 мг натрия в одной таблетке. Это должно учитываться в отношении пациентов, которые придерживаются строгой диеты с низким содержанием натрия.

Не рекомендуется одновременно применять данный лекарственный препарат с ламотриджином и пенемами (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Меры предосторожности при применении препарата

Перед тем как начинать лечение, следует проверить функциональные пробы печени (см. «Противопоказания»), и выполнять это периодически в течение первых шести месяцев, в особенности в отношении пациентов, входящих в группу риска (см. «Особые указания»).

Следует подчеркнуть, что может наблюдаться изолированное и преходящее, умеренное повышение уровня трансаминаз, как этот происходит при применении большинства противоэпилептических средств, без каких-либо клинических признаков, в особенности в начале лечения.

В случае если это произойдет, рекомендуется провести более полные лабораторные исследования (особенно, протромбинового времени). При необходимости также следует заново оценить дозы и повторно провести исследования, основываясь на изменениях параметров.

В отношении детей в возрасте младше трех лет вальпроат рекомендуется применять только в качестве монотерапии, после того как терапевтическая польза была взвешена по отношению к риску развития заболевания печени и панкреатита среди пациентов данной возрастной группы (см. «Особые указания»).

Перед началом лечения, а также перед хирургическим вмешательством и в случае развития гематомы или спонтанных кровотечений, рекомендуется выполнять анализы крови (полный анализ крови, включая определение количества тромбоцитов, времени кровотечения и параметров свертывания) (см. «Побочные действия»).

В отношении детей следует избегать одновременного назначения производных салицилатов ввиду повышенного риска развития гепатотоксичности (см. «Особые указания») и риска кровотечения.

В отношении пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышение циркулирующих концентраций вальпроевой кислоты в крови, в связи с чем дозировку следует снижать соответствующим образом.

Данный лекарственный препарат не рекомендуется назначать пациентам с дефицитом ферментов в цикле образования мочевины. Среди таких пациентов было несколько случаев развития гипераммониемии со ступором или коматозным состоянием.

В отношении детей, в истории которых отмечаются необъяснимые нарушения со стороны печени и желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизоды летаргии или коматозного состояния, умственная отсталость, или с семейным анамнезом летальных исходов среди новорожденных или младенцев, до начала лечения любым вальпроатом следует провести метаболические тесты, особенно анализы уровней аммиака в крови натощак и после приема пищи.

Несмотря на то, что установлено, что данный лекарственный препарат в исключительных случаях вызывает только иммунологические нарушения, соотношение «польза-риск» должно быть взвешено в отношении пациентов, страдающих системной красной волчанкой.

Перед началом лечения пациент должен быть поставлен в известность о риске увеличения веса и о соответствующих мерах, главным образом диетического характера, которые следует предпринять для того, чтобы свести такой эффект к минимуму.

На протяжении всего лечения Депакином® Хроно не рекомендуется потреблять алкоголь.

Беременность и период лактации

Фертильность

Аменорея, поликистоз яичников и повышение уровня тестостерона были зарегистрированы у женщин, использующих вальпроат. Есть предположения о том, что вальпроат может влиять на сперматогенез (в особенности в виде снижения подвижности сперматозоидов). Последствия такого наблюдения остаются неизвестными. Результаты наблюдений показали обратимость данного явления после прекращения лечения.

Беременность

Депакин® Хроно не следует назначать девочкам-подросткам, беременным женщинам и женщинам детородного возраста, если в нем нет абсолютной необходимости (к примеру, если альтернативные способы лечения являются неэффективными или плохо переносятся пациентами).

Во время лечения женщины детородного возраста должны пользоваться надежными средствами контрацепции. Женщины, планирующие беременность, должны предпринять все усилия, чтобы перейти к соответствующему альтернативному лечению до зачатия, если это возможно.

Риски, связанные с применением вальпроата при беременности

Как монотерапия вальпроевой кислоты, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. По имеющимся данным комбинированная противосудорожная терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском врожденного порока при беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой.

Врожденные пороки.

Данные, полученные из мета-анализа, показали, что 10,73% детей у страдающих эпилепсией женщин, принимавших во время беременности лечение вальпроатом в виде монотерапии, страдали от врожденного порока развития. Это больший риск основных врожденных пороков развития, чем для населения в целом, для которых риск составляет около 2-3%. Риск зависит от дозы, однако пороговая доза, ниже которой не существует риска, не установлена.

Наиболее часто наблюдаемыми пороками развития являются дефекты закрытия нервной трубки (примерно от 2 до 3%), патологии в области лица, врожденная расщелина губы и нёба, краниостеноз, пороки сердца, гипоспадия, дефекты развития почечной и мочеполовой систем, дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия радиуса), а также другие аномалии, связанные с различными системами организма.

Нарушения в развитии нервной системы

Исследования показали, что воздействие вальпроата увеличивает внутриутробный риск развития нервных расстройств у новорожденных

детей от матерей, принимающих вальпроат во время беременности. Возможный риск зависит от дозы, но пороговая доза, ниже которой не существует риска, не может быть установлена на основе имеющихся данных. Период риска может включать всю беременность. Исследования детей дошкольного возраста, родившихся от матерей, принимавших вальпроат, показали, что 30-40% детей имеют задержки раннего развития (речевое развитие, уровень интеллектуальных способностей, языковые навыки, проблемы с памятью, а также позже начинают ходить).

Коэффициент интеллекта (IQ), измеренный у детей школьного возраста (6 лет) с историей воздействия вальпроата внутритрубно, составил в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических средств, при этом IQ детей может не зависеть IQ матери.

Если женщина планирует беременность или беременна:

- лечение вальпроатом должно быть пересмотрено
- при возможности перейти к соответствующему альтернативному лечению до зачатия
- рекомендуется консультация перед зачатием.

Не следует прекращать лечение Вальпроатом без переоценки пользы и рисков для пациента с помощью врача, имеющего опыт в лечении эпилепсии. Во время беременности тонико-клонические припадки матери и эпилептический статус с гипоксией могут иметь серьезные последствия и даже привести к летальному исходу для матери и будущего ребенка.

При планировании беременности должны быть пройдены все этапы по рассмотрению прочих способов лечения.

Если применение вальпроата натрия не может быть исключено (нет других альтернатив):

- использовать самую низкую эффективную дозу (избегая дозировок более 1000 мг/сутки) и разделить суточную дозу вальпроата на несколько малых доз для принятия в течение дня. Использование препарата с пролонгированным высвобождением может быть предпочтительнее других сочетаний лечения для того, чтобы избежать высокого пика концентрации в плазме
- к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту до беременности, которая может снизить риск дефектов закрытия нервной трубки, общих для всех случаев беременности. Однако, имеющиеся данные не предполагают, что это предотвращает пороки развития в результате воздействия вальпроата
- осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

До родов

До родов у матери должны быть взяты коагуляционные тесты, включая определение уровня тромбоцитов, фибриногена и времени свёртывания крови (активированного парциального тромбопластинового времени: АПТВ).

Риск у новорожденных

- Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроат при 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. Нормальные результаты тестов гемостаза у матери не исключают нарушения гемостаза у новорожденных. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроат, 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 беременности вальпроат.

- Сообщалось о случаях гипотиреозидизма у новорожденных, матери которых принимали во время беременности вальпроат.

- Абстинентный синдром (в частности, возбуждение, раздражительность, гипер-возбудимость, нервозность, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали во время III триместра беременности вальпроат.

Период лактации

Выведение вальпроата из организма с грудным молоком низкое (от 1 до 10% от содержания в плазме). Тем не менее, гематологические нарушения были выявлены при грудном вскармливании новорожденных/младенцев пролечившихся вальпроатом женщин. Должно быть принято решение или о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от лечения Депакином® Хроно с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины.

Особенность влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациента следует предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комбинированной антиконвульсивной терапии или комбинации Депакина® Хроно с препаратами, способными усиливать сонливость.

Передозировка

Симптомы: кома с мышечной гипотонией, гипорефлексия, миоз, нарушение дыхательной функции и метаболический ацидоз. Описаны редкие случаи внутричерепной гипертензии, возникающей из-за отёка мозга.

Лечение: промывание желудка, поддержание эффективного диуреза, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжёлых случаях, при необходимости можно провести экстраренальный диализ.

Как правило, прогноз такого отравления благоприятный. Несмотря на это, зарегистрировано несколько случаев летального исхода.

Форма выпуска и упаковка

По 50 таблеток в полипропиленовый контейнер с полиэтиленовой пробкой и осушителем. По 2 контейнера вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Адрес местонахождения: 1, Rue De La Vierge, Ambares et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Авентис С. А., Швейцария

Адрес организации, принимающий на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com