

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «23» __10__2018г.
№ N017588, N017587

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Депакин® Хроносфера™

Торговое название

Депакин® Хроносфера™

Международное непатентованное название

Вальпроевая кислота

Лекарственная форма

Гранулы пролонгированного действия 250 мг, 500 мг

Состав

Один пакетик 250 мг или 500 мг содержит

активные вещества: натрия вальпроат 166,76 мг или 333,10 мг,

кислота вальпроевая 72,61 мг или 145,14 мг

(в пересчете на натрия вальпроат – 250,00 или 500,00 мг соответственно)

вспомогательные вещества: парафин твердый, глицерина дибегенат.

Описание

Воскообразные микрогранулы от почти белого до слегка желтоватого цвета. Гранулы должны быть свободнотекучими без образования агломератов.

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Противозепилептические препараты. Жирных кислот производные. Вальпроевая кислота

Код АТХ N03AG01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Биодоступность вальпроата в крови после приёма внутрь близка к 100%.

Объем распределения ограничивается, главным образом, кровью и быстро обменивающимися внеклеточными жидкостями. Вальпроат обнаруживается в цереброспинальной жидкости и в тканях головного мозга. Концентрации вальпроата в цереброспинальной жидкости близки к концентрациям в свободной плазменной фракции. Период полувыведения составляет 15-17 часов. При широком диапазоне концентраций в сыворотке от 40 до 100 мг/л для достижения терапевтического эффекта обычно требуется минимум 40-50 мг/л. Если требуется более высокий уровень плазменных концентраций, следует тщательно сопоставить ожидаемую пользу и риск развития нежелательных эффектов, особенно дозозависимых. В любом случае, при уровне выше 150 мг/л требуется снизить дозу. Плазменная концентрация в стадии насыщения достигается через 3-4 дня. Вальпроат очень хорошо связывается с белками плазмы. Связывание с белками является дозозависимым и насыщаемым. Вальпроат выводится преимущественно с мочой после метаболизма в процессе глюкуронидного конъюгирования и β -окисления. Вальпроат может подвергаться диализу, но гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10 %). Вальпроат не вызывает индукции ферментов, участвующих в метаболической системе цитохрома P450; в отличие от большинства других противосудорожных средств, он не ускоряет ни собственную деградацию, ни деградацию других веществ, таких как эстроген-прогестагены и оральные антикоагулянты. По сравнению с вальпроатом в формах немедленного высвобождения, Депакин® Хроносфера™ в эквивалентных дозах характеризуются следующим:

- пролонгированное всасывание
- идентичная биодоступность
- пиковые плазменные уровни достигаются примерно через 7 часов после введения
- более низкие пиковые общая и свободная плазменная концентрации (C_{max} , примерно, на 25% ниже с относительно стабильным плато через 4-14 часов после приёма дозы). Этот эффект «сглаженных пиков» обуславливает такие концентрации вальпроевой кислоты, которые являются более постоянными и более равномерно распределёнными на протяжении 24-часового периода времени: после двукратного приёма в сутки одной и той же дозы амплитуда изменения концентраций в плазме снижена наполовину.
- более линейное соотношение между дозой и общей и свободной плазменными концентрациями.

На фармакокинетический профиль препарата не влияет приём пищи.

Фармакодинамика

Депакин® Хроносфера™ фармакологически активен, главным образом, в отношении центральной нервной системы. Он обладает антиконвульсивным эффектом в отношении разнообразных типов

судорожных приступов эпилепсии у человека. Депакин® Хроносфера™ обладает двумя типами антиконвульсивного эффекта.

Первый является прямым эффектом, связанным с концентрациями Депакин® Хроносфера™ в плазме и тканях головного мозга.

Второй является непрямым и, вероятно, связан с метаболитами вальпроата, остающимися в тканях мозга, или с изменением нейротрансмиттеров или с прямым воздействием на мембрану. Наиболее широко признанной гипотезой является повышение уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) после применения Депакин® Хроносфера™.

Депакин® Хроносфера™ снижает продолжительность промежуточной фазы сна с одновременным увеличением фазы медленного сна.

Показания к применению

- лечение эпилепсии у взрослых и детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами как при генерализованной эпилепсии (клонические, тонические, тонико-клонические, абсанс, миоклонические и атонические приступы; синдром Леннокса-Гасто), так и фокальной эпилепсии (фокальные приступы со вторичной генерализацией или без неё)

- профилактика рецидива судорог у детей после одной или нескольких фебрильных конвульсий, соответствующих критериям осложнённых фебрильных конвульсий, когда периодическая профилактика производными бензодиазепина оказалась неэффективной

Способ применения и дозы

У детей и подростков женского пола, женщин детородного возраста и беременных женщин лечение препаратом Депакин® Хроносфера™ следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии.

Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся, а при регулярном пересмотре лечения следует проводить тщательную переоценку соотношения пользы и риска.

Предпочтительным является применение препарата Депакин® Хроносфера™ в виде монотерапии и в наименьших эффективных дозах.

Суточная доза должна делиться, как минимум, на две разовые дозы.

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

Депакин® Хроносфера™ представляет собой лекарственную форму замедленного высвобождения Депакина, которая позволяет снизить C_{\max} и обеспечить более постоянные концентрации в плазме на протяжении 24-часового периода времени.

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 достижения оптимальной дозы.

Средняя суточная доза для подростков и взрослых составляет 20-30 мг/кг/день. Однако если приступы не поддаются контролю при таких дозах, их можно увеличить, при этом нужно обеспечить строгое наблюдение за пациентом.

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

Для больных пожилого возраста дозу следует устанавливать, учитывая контроль приступов.

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

Чёткой взаимосвязи между суточной дозой, концентрацией препарата в сыворотке и терапевтическим эффектом не установлено - дозу следует устанавливать, главным образом, на основании клинической ответной реакции. Может потребоваться измерение плазменных уровней вальпроевой кислоты наряду с клиническим мониторингом, если приступы не поддаются контролю, или если есть подозрение на наличие нежелательных реакций. Диапазон терапевтической эффективности обычно находится между 40 и 100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Способ применения

Для приёма внутрь.

Лекарственный препарат следует принимать ежедневно в виде 1 или 2 разделенных доз, желательно во время приема пищи. Однократный прием возможен при хорошем контроле приступов эпилепсии.

Препарат следует принимать, добавив в мягкую пищу или в напитки холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Нельзя принимать вместе с горячей пищей или горячими напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.).

Нельзя насыпать препарат в детскую бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски.

Если препарат принимают с жидкостью, в конце рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, потому что гранулы могут прилипать к стенкам стакана.

Смесь всегда следует употреблять сразу, не разжевывая. Её нельзя оставлять на хранение и использовать позже.

Ввиду процесса пролонгированного высвобождения и типа вспомогательных веществ в формуле, инертная матрица гранул не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; она выводится с фекалиями после высвобождения действующего вещества.

Начало лечения

- В случаях, когда пациентам удалось достичь соответствующего контроля над приступами с помощью лекарственных форм Депакина немедленного или пролонгированного высвобождения, при замене лечения Депакин® Хроносфера™ рекомендуется сохранять назначенную суточную дозу.
- Для пациентов, уже находящихся на лечении и принимающих другие противоэпилептические средства, лечение Депакин® Хроносфера™ начинают постепенно, чтобы примерно через 2 недели достичь оптимальной дозы, а затем, если необходимо, дозу одновременно принимаемых препаратов уменьшают, исходя из эффективности лечения.
- Для пациентов, не принимающих другие противоэпилептические препараты, дозы следует увеличивать ступенеобразно, каждые 2-3 дня, чтобы, примерно, через одну неделю достичь оптимальной дозы.
- При необходимости следует постепенно начать комбинированную терапию с другими противоэпилептическими средствами

Побочные действия

Побочные реакции представлены в зависимости от следующей частоты возникновения: Очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1 - <10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ до $<1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); неизвестная частота (не может быть оценена на основании имеющихся данных)

Очень часто

- тремор
- тошнота

Часто

- сонливость, экстрапирамидальные расстройства, ступор**, седативные расстройства, судороги**, расстройства памяти, головная боль, нистагм
- тошнота или головокружение
- 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 без отмены лечения
- временное и/или дозозависимое выпадение волос
- нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа
- гипонатриемия
- кровотечение
- повышение массы тела. Ввиду того, что повышение веса представляет собой фактор риска развития синдрома поликистоза яичников, вес пациента должен тщательно контролироваться

- 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*, ажитация*, расстройство внимания*
- заболевание печени
- нарушение менструального цикла

Нечасто

- лейкопения, панцитопения
- кома**, энцефалопатия**, вялость**, обратимый синдром Паркинсона, атаксия, парестезия
- обострение судорог
- экссудативный плеврит
- панкреатит, возможно с летальным исходом, требующий раннего прекращения лечения
- почечная недостаточность
- ангионевротический отек, кожные реакции, заболевания волос (например, аномальная структура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос)
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение уровня андрогенных гормонов)
- гипотермия, нетяжелая форма периферического отека
- аменорея
- при длительном лечении препаратом Депакин® Хроносфера™, есть сообщения о снижении минеральной плотности кости, остеопении, остеопорозе и переломах. Механизм действия Депакин® Хроносфера™ на костный метаболизм неизвестен.

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 МНО), дефицит витамина В₈ (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 особенно при терапии несколькими препаратами и не требует отмены препарата. Однако, также сообщались случаи гипераммониемии с неврологическими симптомами (которые могут перейти в кому) и требовали проведения дополнительных анализов), ожирение
- 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 гиперчувствительности
- нарушение поведения, психомоторная гиперактивность, неспособность к обучению (в основном у детей)
- острая системная красная волчанка, рабдомиолиз

* в основном у детей

** случаи ступора или вялости иногда ведут к преходящей коме (энцефалопатии), наблюдались при приеме вальпроата, регрессия отмечалась 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.

Частота неизвестна

- Врожденные мальформации и нарушения неврологического развития

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Регистрация подозреваемых побочных реакций после получения разрешения на реализацию лекарственного средства является важной. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Работники здравоохранения должны сообщать о каких-либо подозреваемых побочных реакциях.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата в анамнезе
- острые и хронические гепатиты
- тяжёлая форма гепатита в личном или семейном анамнезе, особенно, связанная с лекарственными препаратами
- печёночная порфирия
- существующие митохондриальные нарушения, вызванные мутациями в ядерном гене, кодирующем митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG, т.е. синдром Альперса-Гуттенлохера) и дети в возрасте до 2-х лет с подозрением на наличие нарушения, связанного с POLG
- комбинированный прием с зверобоем
- диагностированные нарушения цикла образования мочевины
- детский возраст до 1 года

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации

- Зверобой

Риск снижения плазменных концентраций и снижения эффективности противосудорожного препарата.

Нерекомендуемые комбинации

- Ламотриджин

Повышенный риск развития тяжёлых кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз).

К тому же возможно повышение плазменных концентраций ламотриджина (снижение метаболизма в печени, вызванное вальпроатом натрия).

Если окажется необходимым одновременное применение, требуется строгое клиническое наблюдение.

- Пенемы

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

Комбинации, требующие принятия мер предосторожности при применении:

- Ацетозаламид

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

- Азтреонам

Риск развития приступов из-за снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты. Требуется клиническое наблюдение, анализы плазмы и, возможно, коррекция дозы противосудорожного средства во время лечения противомикробным средством и после его отмены.

- Карбамазепин

Повышение концентраций активного метаболита карбамазепина в плазме с признаками передозировки. Кроме того, сниженные плазменные концентрации вальпроевой кислоты, обусловленные усилением печеночного метаболизма карбамазепином. Необходимо клиническое наблюдение, анализы плазмы и коррекция дозы обоих противосудорожных средств.

- Фелбамат

Повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке с риском передозировки. Необходим клинический и лабораторный мониторинг и, возможно, коррекция дозы вальпроата во время лечения фелбаматом и после его отмены.

- Фенобарбитал (с экстраполяцией на примидон)

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

- Фенитоин (с экстраполяцией на фосфенитоин)

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с Пропофолом

Может привести к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроатом.

- *Рифампицин*

Риск приступов, обусловленный усилением метаболизма вальпроата в печени под воздействием рифампицина. Проводится клинический и лабораторный мониторинг и, возможно, коррекция дозы антиконвульсанта во время лечения рифампицином и после его окончания.

В комбинации с Руфинамидом

Может привести к увеличению плазменной концентрации руфинамида, в частности, у детей весом менее 30 кг.

У детей весом менее 30 кг: общая доза 600 мг/день после титрования дозы не должна быть превышена.

- *Топирамат*

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

- *Зидовудин*

Риск увеличения нежелательных эффектов зидовудина, в частности, гематологических, в результате снижения метаболизма, вызываемого вальпроевой кислотой. Необходим регулярный клинический и лабораторный мониторинг. Следует проверять картину крови для выявления анемии во время двух первых месяцев применения комбинации.

- *Зонисамид*

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

- *Нимодипин (перорально, и, по экстраполяции, в виде инъекции)*

Риск усиления гипотензивного эффекта нимодипина вследствие повышения его плазменных концентраций (снижение метаболизма, вызванное вальпроевой кислотой).

Прочие формы взаимодействия

- *Оральные контрацептивы*

Поскольку вальпроат не обладает ферментиндуцирующей активностью, он не снижает эффективность эстроген-прогестагенной гормональной контрацепции у женщин.

В комбинации с Литием

Депакин® Хроносфера™ не влияет на сывороточную концентрацию лития.

Особые указания

Предупреждение:

Для детей и подростков женского пола, женщин детородного возраста и беременных женщин

Вальпроат не следует назначать детям и подросткам женского пола, женщинам детородного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда альтернативные методы лечения являются неэффективными или не переносятся пациентом, в связи с высокой тератогенностью и риском нарушений, связанных с неврологическим развитием у детей, подвергающихся воздействию вальпроата внутриутробно. Польза-риск должны быть тщательно пересмотрены в ходе регулярного мониторинга лечения пациенток в период полового созревания и в срочном порядке, если женщина детородного возраста, проходящая лечение препаратом Депакин® Хроносфера™, 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 препарата Депакин® Хроносфера™ при беременности.

Лечащий врач при назначении препарата должен удостовериться, что пациентка получает полную информацию о рисках. Наряду с этим, пациенты должны быть обеспечены соответствующими материалами, такими как информационные брошюры для пациентов с целью понимания ими рисков.

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 риск нарушений, связанных с неврологическим развитием
- необходимость использования эффективной контрацепции
- необходимость регулярного пересмотра плана лечения
- необходимость срочной консультации с врачом в случае планируемой беременности или возможно наступившей 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 пациента врачом, имеющим опыт в лечении эпилепсии.

Возобновление приступов

Как и в случае с другими противосудорожными препаратами, назначение вальпроата может приводить к обратимому рецидиву частоты и тяжести приступов (включая эпилептический статус) или появления

новых типов приступов. В случае возобновления приступов пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом.

Эти приступы следует отличать от тех приступов, которые могут возникнуть из-за фармакокинетического взаимодействия, токсичности (заболевание печени или энцефалопатия) или передозировки.

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).

Заболевания печени

Условия возникновения

Были зарегистрированы особые случаи поражения печени с тяжёлым, а иногда и летальным исходом.

Наибольшему риску подвержены младенцы и дети младше 3 лет с тяжёлой формой эпилепсии и, в частности, с эпилепсией, связанной с поражением головного мозга, задержкой в умственном развитии и/или генетическим метаболическим или дегенеративным заболеванием. В возрасте старше 3 лет частота значительно ниже, и с возрастом она постепенно снижается.

В подавляющем большинстве случаев такое поражение печени наблюдалось в первые 6 месяцев лечения, обычно, между 2-ой и 12-ой неделями и, как правило, при лечении несколькими противоэпилептическими препаратами.

Предупреждающие признаки

Ранний диагноз основан, в первую очередь, на клинической картине. В частности, следует обращать внимание на два типа признаков, которые могут предшествовать развитию желтухи, особенно, у больных группы риска:

- во-первых, неспецифические общие признаки, обычно, с внезапным началом, такие как астения, анорексия, истощение, сонливость, иногда сопровождающиеся повторной рвотой и болью в животе

- во-вторых, рецидив эпилептических приступов, несмотря на соблюдение режима терапии

Рекомендуется поставить в известность пациента или его семью, если это ребёнок, о необходимости незамедлительного обращения к врачу за советом, если имеет место такой тип клинической картины. Помимо физикального обследования, необходимо сразу же провести исследование функциональных проб печени.

Выявление

В первые 6 месяцев лечения необходим периодический контроль функции печени.

Наиболее подходящими среди стандартных анализов являются тесты, отображающие состояние синтеза белков и, в особенности, определение протромбинового времени. В случае патологически низкого протромбинового времени, особенно, если при этом имеют место другие

патологические лабораторные показатели [существенное снижение уровня фибриногена и факторов свёртывания крови, повышение уровня билирубина и трансаминаз] следует отменить лечение (и - в качестве меры предосторожности – отмена производных салицилатов, если таковые принимаются одновременно, поскольку они метаболизируются тем же путём).

Панкреатит

В очень редких случаях сообщалось о панкреатите, иногда с летальным исходом. Он может встречаться независимо от возраста больного и продолжительности лечения, при этом риску особенно подвержены дети младшего возраста.

Панкреатит с неблагоприятным исходом наблюдается, главным образом, у детей младшего возраста или у больных с тяжёлой эпилепсией, поражением головного мозга или у тех, кто находится на многокомпонентной противоэпилептической терапии.

В случае панкреатита вместе с печёночной недостаточностью риск летального исхода повышен.

В случае острых болей в животе или желудочно-кишечных признаков, таких как тошнота, рвота и/или анорексия, необходимо рассмотреть на диагноз панкреатита, лечение больных с повышенной активностью панкреатических ферментов следует прекратить и предпринять необходимые альтернативные терапевтические меры.

Риск суицида

Суицидальные мысли и поведения были зарегистрированы у больных, находившихся на лечении противоэпилептическими средствами по нескольким показаниям. Мета-анализ данных рандомизированных, плацебо контролируемых клинических исследований, проводившихся с противоэпилептическими средствами, тоже показал увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Причины риска неизвестны, а имеющиеся данные не позволяют исключить наличие повышенного риска при лечении натрия вальпроатом.

Следовательно, необходимо вести строгое наблюдение за больными для своевременного выявления признаков суицидальных мыслей и поведения, и рассмотреть соответствующее лечение. Больных (и лиц, ухаживающие за ними) следует предупредить, чтобы они обращались за медицинской помощью, если появятся признаки суицидальных мыслей 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 POLG, например, синдром Альперса-Гуттенлохера.

Расстройства, связанные с POLG, следует рассматривать у пациентов с POLG в семейном анамнезе или предполагаемых симптомов нарушений, связанных с POLG, например, необъяснимой энцефалопатией, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), эпилептическим статусом на момент первичного осмотра, задержкой развития, психомоторной регрессией, аксональной сенсомоторной нейропатией, миопатией, мозжечковой атаксией, офтальмоплегией или осложненной мигренью с затылочной аурой.

Диагностирование POLG мутаций должно выполняться в соответствии с современной клинической практикой для оценки таких нарушений.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение этого лекарственного препарата с ламотриджином и пенемами не рекомендовано.

Данный лекарственный препарат содержит 23,5 мг натрия в одной саше. Это должно учитываться в отношении пациентов, которые придерживаются строгой диеты с низким содержанием натрия.

Меры предосторожности при использовании

Прежде чем начать лечение, необходимо сделать анализы печёночной функции, а затем, в первые 6 месяцев, периодически повторять их, особенно у больных группы риска.

Следует подчеркнуть, что, как и в случае большинства противоэпилептических средств, может наблюдаться изолированное, временное и умеренное повышение уровней трансаминаз без каких-либо клинических признаков, особенно в начале лечения.

В таких случаях рекомендуется провести более полное лабораторное обследование (в частности, протромбиновое время), пересмотреть дозировку, если это необходимо, и повторить анализы, основываясь на изменениях параметров.

Детям младше 3 лет рекомендуется назначать вальпроат натрия только в виде монотерапии после взвешивания возможной терапевтической пользы и риска развития заболевания печени и панкреатита у больных данной возрастной группы.

Анализ крови (полная картина крови, включая тромбоциты, время кровотечения и показатели свёртываемости) рекомендуется сделать до лечения, затем через 15 дней и в конце лечения, а также перед любой хирургической операцией и в случае гематом или спонтанного кровотечения.

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов из-за риска гепатотоксичности и риска кровотечения.

Следует учитывать повышенную концентрацию вальпроевой кислоты в крови у больных с почечной недостаточностью и соответственно этому сократить дозу.

Данный лекарственный препарат противопоказан больным с дефицитом ферментов цикла образования мочевины. У таких больных было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой.

В случае детей с наличием в анамнезе нарушения функции печени и расстройств желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии (анорексия, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизодов летаргии или комы, задержки умственного развития или же неонатальной или младенческой смертности в семейном анамнезе прежде, чем приступить к любому лечению вальпроатом, нужно провести лабораторное обследование метаболизма, в частности, тесты на мочевину в крови натощак и после приёма пищи.

Хотя и признано, что данный лекарственный препарат вызывает иммунологические нарушения только в исключительных случаях, в случае больных с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение пользы и риска.

Приступая к лечению, необходимо предупредить больных о возможной прибавке в весе и о соответствующих мерах, которые, в основном, диетические, для сведения этого эффекта к минимуму.

Поскольку вальпроат выводится из организма в основном с мочой, частично в формах кетоновых тел, тест на кетонурию может дать ложные положительные результаты у пациентов с сахарным диабетом.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы типа II (КПТ II) должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

На протяжении всего лечения Депакином Хроносферой не рекомендуется потреблять алкоголь.

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). Результаты наблюдений показали обратимость данного явления после прекращения лечения.

Беременность и период лактации

Беременность

Депакин® Хроносфера™ не следует назначать девочкам-подросткам, беременным женщинам и женщинам детородного возраста, 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 противоэпилептическая 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 (включая регистры и когортные исследования), показали, что 10,73% детей у страдающих эпилепсией женщин, принимавших во время беременности лечение вальпроатом в виде монотерапии, страдали от врожденного порока развития (95% ДИ: 8,16-13,29). Это большой риск основных врожденных пороков развития, чем для общей популяции, для которых риск составляет около 2-3%. Риск зависит от дозы, однако пороговая доза, ниже которой не существует риска, не установлена.

Имеющиеся данные продемонстрировали большую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития. Наиболее часто наблюдаемыми пороками развития являются дефекты закрытия нервной трубки (примерно от 2 до 3%), лицевой дисморфизм, врожденная расщелина губы и нёба, краниостеноз, пороки сердца, дефекты развития почечной и мочеполовой систем (в частности, гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевой кости), а также другие аномалии, связанные с различными системами организма.

Нарушения неврологического развития

Исследования показали, что воздействие вальпроата увеличивает внутриутробный риск нарушений неврологического развития 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, такие как речевое развитие, уровень интеллектуальных способностей, языковые навыки (речь и понимание речи), проблемы с памятью, а также позже начинают ходить.

Коэффициент интеллекта (IQ), измеренный у детей школьного возраста (6 лет) с историей воздействия вальпроата внутриутробно, 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.

Существует ограниченное количество данных по отдаленным результатам. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития расстройств аутистического спектра (приблизительно трехкратное увеличение риска), включая детский аутизм

(приблизительно пятикратное увеличение риска), по сравнению с общей популяцией.

Согласно ограниченным данным, у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата, по всей вероятности, могут развиваться симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Девочки, подростки женского пола и женщины репродуктивного возраста

Препарат **Депакин® Хроносфера™** не следует применять у девочек и подростков женского пола, женщин детородного возраста и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные противозачаточные средства во время лечения.

Если женщина планирует беременность или беременна:

- лечение вальпроатом должно быть пересмотрено
- необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия, если это возможно
- 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 приступы матери и эпилептический статус с гипоксией могут иметь серьезные последствия и даже привести к летальному исходу для матери и неродившегося ребенка.

Если после тщательной оценки рисков и пользы применение вальпроата не может быть исключено (нет других альтернатив):

- использовать самую низкую эффективную дозу 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.
- Синдром отмены (в частности, ажитация, раздражительность, гипервозбудимость, нервозность, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вовремя III триместра беременности вальпроат.

Лактация

Выведение вальпроата с грудным молоком варьирует от 1 до 10% от содержания в материнской плазме. Гематологические нарушения были выявлены при грудном вскармливании новорожденных/ младенцев пролечившихся вальпроатом женщин.

Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/ продолжении терапии препаратом, должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом для матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Необходимо обратить внимание больных, в частности тех, которые управляют автомобилем или рабочими механизмами, на возможность развития сонливости, особенно, в случае многокомпонентной антиконвульсивной терапии или одновременного применения других лекарственных препаратов, способных усиливать сонливость.

Передозировка

Симптомы: к клинической картине массивного острого отравления, обычно, относятся кома (которая может быть более или менее глубокой) с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхательной автономии и метаболическим ацидозом, гипотонией и коллапсом/кардиогенным шоком.

Было описано несколько случаев повышения внутричерепного давления, связанного с отёком головного мозга.

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

В случае подобного отравления прогноз, как правило, благоприятный. Тем не менее, зарегистрировано несколько случаев летального исхода.

В случае передозировки содержание натрия в препаратах, содержащих вальпроат, может привести к гипернатриемии.

Форма выпуска и упаковка

По 0.75 г препарата с дозировкой 250 мг или по 1.5 г препарата с дозировкой 500 мг помещают в пакетики.

30 или 50 пакетиков вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25⁰С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

196, rue du Maréchal Juin, 45200 Amilly, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи Авентис Франция, Франция

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7-727-244-50-96

факс: +7-727-258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com