

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «24» 09 2018 г.
№ N017176

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Депакин®

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к медицинским работникам с просьбой сообщать о любых побочных действиях, возникающих при приеме препарата.

Торговое название

Депакин®

Международное непатентованное название

Вальпроевая кислота

Лекарственная форма

Сироп 5 г/100 мл, 150 мл

Состав

100 мл сиропа содержат

активное вещество – кислота вальпроевая 5,0 г (в виде натрия вальпроата 5,764 г).

вспомогательные вещества: натрия гидроксид, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, сахароза 67 % раствор в расчете на сухой продукт, сорбит (кристаллизирующийся) 70 % раствор, глицерин, искусственный ароматизатор - вишня, кислота хлороводородная концентрированная или раствор натрия гидроксида концентрированный, вода очищенная.

Описание

Прозрачная сиропообразная жидкость бледно-желтого цвета с запахом вишни

Фармакотерапевтическая группа

Нервная система. Противозипептические препараты. Жирных кислот

производные. Вальпроевая кислота.
Код АТХ N03A G01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Различные фармакокинетические исследования, проведённые с вальпроатом, показали, что:

- биодоступность в крови после перорального введения близка к 100%
- объём распределения ограничивается, главным образом, кровью и быстро обменивающейся внеклеточной жидкостью. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и в ткани головного мозга
- период полувыведения составляет 15-17 ч
- для оказания терапевтического эффекта достаточно минимальной концентрации в сыворотке, равной 40-50 мг/л, при широком диапазоне от 40 мг/л до 100 мг/л. В случае необходимости в более высоких плазменных концентрациях следует взвешивать ожидаемую пользу с риском развития побочных реакций, в частности, дозозависимых. Тем не менее, уровни выше 150 мг/л требуют снижения дозы.
- плазменная концентрация стадии насыщения достигается через 3-4 дня
- вальпроат очень хорошо связывается с белками плазмы; связь с белками является дозозависимой и насыщаемой
- вальпроат выводится, преимущественно, с мочой после метаболизма в ходе глюкуроновой конъюгации и бета-окисления
- вальпроат может подвергаться диализу, однако, гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10 %).
- Вальпроат не индуцирует ферменты метаболической системы цитохрома P450; в отличие от большинства других противосудорожных средств он не ускоряет ни собственную деградацию, ни таковую других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и пероральные антикоагулянты.

Фармакодинамика

Вальпроат оказывает фармакологическое действие, в основном, на центральную нервную систему. Антиконвульсивный эффект лекарственного средства проявляется при многообразных типах приступов у животных и эпилепсии у человека.

Экспериментальные и клинические исследования вальпроата указывают на два типа антиконвульсивного действия.

Первый тип является прямым фармакологическим эффектом, связанным с концентрациями вальпроата в плазме крови и тканях головного мозга. Второй тип действия не прямой и, вероятно, связан с метаболитами вальпроата, находящимися в тканях головного мозга, либо же связан с изменениями нейротрансмиттеров или с прямыми воздействиями на мембрану. Наиболее широко признанная гипотеза связана с уровнем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая возрастает после введения вальпроата.

Вальпроат снижает продолжительность промежуточной фазы сна с одновременным увеличением фазы медленного сна.

Показания к применению

Для взрослых и детей

В качестве монотерапии или в комбинации с другим противоэпилептическим лечением:

- лечение генерализованной эпилепсии: клонических, тонических, тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических приступов и синдрома Леннокса-Гасто
- лечение фокальной эпилепсии: фокальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

Для детей

- профилактика рецидивов приступов после одной или более фебрильных судорог, соответствующих критериям осложнённых фебрильных приступов, когда периодическая профилактика бензодиазепинами неэффективна.

Способ применения и дозы

У детей и подростков женского пола, женщин детородного возраста и беременных женщин лечение препаратом Депакин® следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт ведения 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® в виде монотерапии и в наименьших эффективных дозах.

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

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

Дозировка

Средняя суточная доза:

- для младенцев и детей младшего возраста: 30 мг/кг (следует отдавать предпочтение сиропу, раствору для приёма внутрь или гранулам пролонгированного высвобождения)
- для подростков и взрослых: 20-30 мг/кг (следует отдавать предпочтение таблеткам, таблеткам пролонгированного высвобождения или гранулам пролонгированного высвобождения).

Лекарственный препарат должен назначаться в миллиграммах.

Флакон с сиропом снабжён дозировочным оральным шприцем, вставленным в крышку адаптера.

Способ введения

Для приёма внутрь.

Вводить сироп с помощью прилагаемого в коробке орального шприца (с белым поршнем).

Суточную дозу желательно принимать во время еды:

- разделив на 2 дозы для больных младше 1 года
- разделив на 3 дозы для больных старше 1 года.

Начало лечения

- больным, находящимся на лечении и принимающим другие противоэпилептические средства, вальпроат натрия начинают вводить постепенно, чтобы достичь оптимальной дозы примерно через 2 недели, а затем, в случае необходимости, сокращают комбинированное лечение в зависимости от эффективности лечения.
- больным, не принимающим других противоэпилептических средств, дозу желательно увеличивать поэтапно, каждые 2-3 дня так, чтобы примерно через одну неделю достичь оптимальной дозы.
- в случае необходимости, комбинированное лечение с другими противоэпилептическими средствами следует начинать постепенно (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

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 ($< 0,01\%$), частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным)

Очень часто

- тремор
- тошнота

Часто

- сонливость, экстрапирамидальные расстройства, ступор*, седативные расстройства, судороги*, расстройства памяти, головная боль, нистагм
- потеря слуха
- тошнота или головокружение
- нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа
- рвота
- нарушения со стороны десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль 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*, летаргия*, обратимый синдром Паркинсона, атаксия, парестезия, возобновление приступов
- 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)
- ангионевротический отёк
- 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 Депакином, есть сообщения о снижении минеральной плотности кости, остеопении, остеопорозе и переломах. Механизм действия Депакина 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 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
- гипотиреоз

- гипераммониемия (изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени, особенно при терапии несколькими препаратами и не требует отмены препарата). Однако, также зарегистрированы случаи гипераммониемии с неврологическими симптомами (которые могут прогрессировать до комы) и требуют 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 непереносимости
- острая системная красная волчанка, рабдомиолиз (в основном у детей)
- нарушение поведения, психомоторная гиперактивность, неспособность к обучению**

Частота неизвестна

Врожденные пороки развития и нарушения неврологического развития

- * Случаи ступора или летаргии, иногда ведущие к преходящей коме (энцефалопатии) наблюдались при приеме вальпроата, с регрессией при отмене лечения или снижении дозы. Такие состояния зачастую появляются во время комбинированной терапии (особенно в комбинации с фенobarбиталом или топираматом) или после внезапного повышения доз вальпроата.

**В основном наблюдались у детей

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
- острый гепатит
- хронический гепатит
- тяжёлая форма гепатита в личном или семейном анамнезе, особенно связанная с лекарственными препаратами
- печёночная порфирия
- установленное нарушение цикла образования мочевины
- 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
- комбинация со зверобоем (см. «Лекарственные взаимодействия»)

Лекарственные взаимодействия

Противопоказанные комбинации

В комбинации со зверобоем

Риск снижения концентрации в плазме и эффективности противосудорожного средства.

Нерекомендуемые комбинации

- Ламотриджин

Существует повышенный риск развития серьёзных кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз). Более того, возможно повышение плазменной концентрации ламотриджина, т.к. вальпроат натрия замедляет метаболизм последнего в печени. При необходимости лечения такой комбинацией требуется строгий клинический мониторинг.

В комбинации с пенемами

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

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при применении

- Ацетазоламид

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии.

Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

- Азтреонам

Существует риск развития приступов в результате снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты. Рекомендовано клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций, может потребоваться коррекция доз антиконвульсанта во время лечения противомикробным средством и после его отмены.

- Карбамазепин

Наблюдается повышение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки и снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты в результате усиления карбамазепином печёночного метаболизма. Рекомендовано клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций и коррекция доз обоих антиконвульсантов.

- Фелбамат

Повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке с риском передозировки. Рекомендуются клиническое наблюдение, мониторинг лабораторных параметров и, возможно, коррекция дозы вальпроевой кислоты в ходе лечения фелбаматом и после его отмены.

В комбинации с фенобарбиталом и с экстраполяцией на примидон

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии.

Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

В комбинации с фенитоином (и 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 появления приступов 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 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.

В комбинации с топираматом

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии.

Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

- Зидовудин

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

Необходим регулярный клинический и лабораторный мониторинг. Следует проверять картину крови для выявления анемии во время двух первых месяцев применения комбинации.

В комбинации с зонисамидом

Повышение гипераммонемии с повышенным риском энцефалопатии.

Рекомендуется регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Комбинации, которые следует учитывать

Нимодипин (для перорального и - по экстраполяции - парентерального введения)

Существует риск усиления гипотензивного эффекта нимодипина вследствие повышения его плазменной концентрации (вальпроевая кислота подавляет его метаболизм).

Прочие взаимодействия

- Пероральные контрацептивы

Вальпроат не обладает фермент-индуцирующей активностью и поэтому не снижает эффективность эстроген-прогестагенной гормональной контрацепции

В комбинации с Литием

Депакин® не влияет на концентрацию лития в крови

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 в связи с высокой тератогенностью и риском нарушений, связанных с неврологическим развитием у детей, подвергающихся воздействию вальпроата внутриутробно, за исключением случаев, когда альтернативные методы лечения являются неэффективными или плохо переносятся пациентом. 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 Депакином, 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 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.

Рецидив приступов

Как и в случае с другими противоэпилептическими препаратами, введение вальпроата, вместо улучшения может приводить к обратимому рецидиву частоты и тяжести приступов (включая эпилептический статус) или

появления новых типов приступов. В случае рецидива приступов пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом. Эти приступы следует дифференцировать 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).

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 противосудорожном 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 приступов, несмотря на соблюдение режима терапии.

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 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.

Опасность 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 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, включающих, но не ограничивающихся необъяснимой энцефалопатией, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), эпилептическим статусом на момент первичного осмотра, задержкой развития, психомоторной регрессией, аксональной сенсомоторной нейропатией, миопатией, мозжечковой атаксией, офтальмоплегией или сложной затылочной мигренью с затылочной аурой.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется одновременное применение этого лекарственного препарата с ламотриджином и пенемами (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Сироп

Поскольку этот лекарственный препарат содержит сорбитол и сахарозу, его применение не рекомендуется больным с непереносимостью фруктозы, синдромом нарушения всасывания глюкозы и галактозы и при недостаточности сахаразы-изомальтазы.

Данный лекарственный препарат содержит 13,88 мг натрия на 100 мг натрия вальпроата. Это должно учитываться в отношении пациентов, которые придерживаются строгой диеты с низким содержанием натрия

В состав препарата входят парагидроксибензоат, который может стать причиной развития аллергических реакций замедленного типа.

Меры предосторожности при применении

Перед тем как начинать лечение, следует сделать 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 это 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, затем через 15 дней и в конце лечения, а также перед любым 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.

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

Данный лекарственный препарат противопоказан 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 анамнезе которых отмечаются необъяснимые нарушения со стороны печени и желудочно-кишечного тракта (анорексия, 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.

Поскольку вальпроат выводится из организма в основном с мочой, частично в форме кетонных 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, связанного с приемом вальпроата.

На протяжении всего лечения Депакином не рекомендуется потреблять алкоголь.

Беременность и период лактации

Беременность

Депакин® не следует назначать детям и подросткам женского пола, 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 (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 больший 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 неба, краниостеноз, пороки сердца, дефекты развития почечной и мочеполовой систем (в частности, гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия радиуса), 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. По-видимому, 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 анамнезом воздействия вальпроата внутриутробно, составил в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противосудорожных 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 первазивного расстройства 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® 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 натрия не может быть исключено (нет других альтернатив) рекомендуется:

- 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 лекарственных форм для того, чтобы избежать высокого пика концентрации в плазме
- к противосудорожному 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 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 тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или, возможно, обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Однако, 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 третьего триместра беременности вальпроат.
- Сообщалось о случаях гипотиреозидизма у новорожденных, матери которых принимали во время беременности вальпроат.
- Синдром отмены (в частности, агитация, раздражительность, гипервозбудимость, нервозность, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали во время последнего триместра своей беременности вальпроат.

Период лактации

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. Должно быть принято решение или о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/воздержании от лечения Депакином с учетом пользы кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Аменорея, поликистоз яичников и повышение уровня тестостерона были зарегистрированы у женщин, принимавших 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.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нужно обратить внимание пациентов, в частности тех, кто управляет

автомобилем или рабочими механизмами, на риск развития у них сонливости, особенно в случаях антиконвульсивной политерапии или приёма препарата одновременно с другими лекарственными средствами, способными усиливать сонливость.

Передозировка

Симптомы: клиническая картина массивного острого отравления, обычно, включает в себя тихую кому (которая может быть более или менее глубокой) с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, снижением автономии дыхательной функции и метаболическим ацидозом, гипотонией и коллапсом/кардиоваскулярным шоком.

Описаны малочисленные случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отёком мозга.

Лечение: меры, проводимые в стационаре - промывание желудка в случае необходимости, поддержание эффективного диуреза, наблюдение за состоянием сердечнососудистой и дыхательной систем. В очень тяжёлых случаях, при необходимости можно провести экстраренальное очищение крови (диализ). Обычно, прогноз такого отравления 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 150 мл препарата помещают во флаконы темного стекла с полипропиленовой крышкой, недоступной для вскрытия детьми и открывающейся поворотом крышки при нажатии на нее.

По 1 флакону вместе с оральным шприцем и адаптером – белый поршень из полиэтилена низкой плотности и инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в защищенном от прямого солнечного света месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Период применения после вскрытия флакона – 1 месяц.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Унифер Ликвид Мануфактуринг, Франция

Адрес местонахождения: 1-3, allée de la Neste Z.I. d'En Sigal, 31770
Colomiers, France

Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-авентис Франция, Франция

Наименование, адрес и контактные данные 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 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