

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «_» _____ 2025 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*

Торговое наименование

ДЕПАКИН® ХРОНО

Международное непатентованное название

Вальпроевая кислота

Лекарственная форма, дозировка

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ N03AG01

Показания к применению

- лечение эпилепсии преимущественно в качестве монотерапии при генерализованных формах первичной эпилепсии (малые судороги/абсансы, массивные двусторонние миоклонические приступы; тонико-клонические приступы с миоклонией или без нее, фотосенситивные формы)
- лечение эпилепсии в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами при следующих показаниях:
 - вторичная генерализованная эпилепсия, в частности синдром Веста и синдром Леннокса – Гасто,
 - простые или комплексные парциальные приступы (психомоторные и психосенсорные формы),
 - эпилепсия с вторичной генерализацией,

- смешанные формы (генерализованная и парциальная),
- лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами, в случае противопоказаний или непереносимости лития, профилактика рецидивов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами и маниакальными эпизодами, поддающимися лечению вальпроатом.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

При лечении эпилепсии:

- беременность, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения, и только после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты;
- применение у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

При лечении и профилактике биполярных расстройств:

- беременность;
- применение у женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

Общие противопоказания:

- острый или хронический гепатит;
- случаи тяжелого гепатита в личном или семейном анамнезе пациента, в особенности, вызванные лекарственными препаратами;
- панкреатит;
- известная гиперчувствительность к вальпроату натрия или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- печеночная порфирия;
- пациенты с существующими митохондриальными нарушениями, вызванными мутациями в ядерном гене, кодирующем фермент митохондриальной γ -полимеразы (POLG, т. е., синдром Альперса – Гуттенлохера), и дети в возрасте до 2-х лет с подозрением на наличие нарушения, связанного с POLG;
- пациенты с диагностированными нарушениями цикла образования мочевины;
- пациенты с установленным первичным системным дефицитом карнитина с нескорректированной гипокарнитинемией.

Необходимые меры предосторожности при применении

Предупреждения

Программа по предупреждению беременности

Вальпроат обладает высоким тератогенным потенциалом, а дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, имеют высокий риск врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического

развития.

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО противопоказан в следующих случаях:

При лечении эпилепсии:

- беременность, за исключением случаев, когда отсутствуют подходящие альтернативные методы лечения, и только после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроевой кислоты;
- применение у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

При лечении и профилактике биполярных расстройств:

- беременность;
- применение у женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

Условия Программы по предупреждению беременности

Лечащий врач должен убедиться в том, что:

- индивидуальные обстоятельства оценивались в каждом случае путем обсуждения с пациенткой, гарантируя ее вовлеченность, обсуждение вариантов лечения и обеспечения понимания пациенткой рисков и мер, необходимых для минимизации этих рисков;
- вероятность беременности оценивается для всех пациенток;
- пациентка понимает и подтверждает риски врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроевой кислоты внутриутробно;
- пациентка понимает необходимость прохождения теста на беременность до начала лечения и во время лечения, при необходимости;
- пациентка проконсультирована по поводу контрацепции, и пациентка способна соблюдать эффективную контрацепцию (для подробной информации см. подраздел «Контрацепция» этого предупреждения в рамке), без прерывания в течение всей продолжительности лечения вальпроатом;
- пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) пересмотра лечения специалистом, имеющим опыт в лечении эпилепсии или биполярных расстройств;
- пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом сразу же, как только она планирует беременность, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия и до прекращения использования контрацепции;
- пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в

случае беременности;

- пациентка получила руководство для пациента;
- пациентка подтверждает, что она поняла риски и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроата (Ежегодная форма ознакомления с рисками).

Эти условия также относятся к женщинам, которые в настоящее время не ведут половую жизнь, за исключением случаев, когда врач, назначающий препарат, считает, что имеются веские причины, подтверждающие отсутствие риска беременности.

Лечащий врач должен убедиться, что:

- карта пациента предоставляется при каждом назначении вальпроата и что пациент понимает ее содержание;
- пациенткам рекомендуется не прекращать лечение вальпроатом по собственному желанию и немедленно обратиться к специалисту в случае планируемой или подозреваемой беременности.

Девочки

Лечащий врач должен убедиться, что:

родители/опекуны девочек понимают необходимость обращения к специалисту сразу же после того, как у девочки, принимающей вальпроат, наступает менархе.

- родители/опекуны девочек, у которых наступило менархе, получили полную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая величину этих рисков для детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно;
- у пациенток, у которых наступило менархе, ежегодно переоценивается необходимость лечения вальпроатом и рассматриваются альтернативные варианты лечения. Если вальпроат является единственным подходящим вариантом лечения, следует обсудить необходимость использования эффективной контрацепции и всех других условий Программы по предупреждению беременности. Лечащий врач должен приложить все усилия, чтобы перевести девочек на альтернативное лечение до достижения совершеннолетия.

Тест на беременность

Беременность следует исключить до начала лечения вальпроатом. Лечение вальпроатом не следует начинать у женщин с репродуктивным потенциалом без отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность с использованием плазмы), подтвержденного специалистом здравоохранения, чтобы исключить непреднамеренное применение при беременности.

Контрацепция

Женщины с репродуктивным потенциалом, которым назначают вальпроат, должны использовать эффективную контрацепцию без прерывания в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим

пациенткам должна быть предоставлена полная информация по предупреждению беременности, и их следует направить на консультацию по вопросам контрацепции, если они не используют эффективную контрацепцию. Следует использовать по меньшей мере один эффективный метод контрацепции (предпочтительно автономную форму, такую как внутриматочная спираль или имплантат) или два взаимодополняющих метода контрацепции, включая барьерный метод. Индивидуальные обстоятельства должны оцениваться в каждом случае при выборе метода контрацепции путем обсуждения с пациенткой, чтобы гарантировать ее участие и соблюдение выбранных мер. Даже при аменорее пациентка должна соблюдать все советы по эффективной контрацепции.

Ежегодные пересмотры лечения врачом

Лечащий врач должен, по крайней мере, один раз в год пересматривать, является ли вальпроат наиболее подходящим лечением для пациентки. Лечащий врач должен обсудить ежегодную форму ознакомления с рисками, в начале и в ходе каждого ежегодного пересмотра, и убедиться, что пациентка поняла ее содержание.

Планирование беременности

При эпилепсии, если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен провести повторную оценку терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения использования контрацепции.

Если переход не представляется возможным, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков вальпроата для будущего ребенка (включая риски врожденных дефектов и их влияние на физическое и психическое развитие ребенка), чтобы обеспечить принятие ею обоснованного решения в отношении планирования семьи.

При биполярных расстройствах, если пациентка планирует беременность, необходимо проконсультироваться со специалистом, имеющим опыт лечения биполярных расстройств, и следует прекратить лечение вальпроатом, при необходимости переключиться на альтернативное лечение (медикаментозное или не медикаментозное) до зачатия и до отмены контрацепции.

При беременности

Если у женщины, принимающей вальпроат, наступает беременность, ее необходимо немедленно направить к специалисту для пересмотра лечения вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты. Беременных пациенток, применяющих вальпроат, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии, для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата.

Образовательные материалы

Чтобы помочь специалистам здравоохранения и пациенткам избежать воздействия вальпроата во время беременности, держатель регистрационного удостоверения предоставляет образовательные материалы для усиления мер предупреждения о тератогенности и фетотоксичности вальпроата и дает указания относительно применения вальпроата у женщин с репродуктивным потенциалом и подробные сведения о Программе по предупреждению беременности. Руководство для пациента и карту пациента следует предоставить всем женщинам с репродуктивным потенциалом, применяющим вальпроат. Следует использовать ежегодную форму ознакомления с рисками, которая должна быть заполнена надлежащим образом и подписана во время начала лечения, в ходе каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатом и если женщина планирует беременность или беременна.

Тяжелые врожденные пороки развития и нарушения нервно-психического развития, возникающие при внутриутробном воздействии препарата ДЕПАКИН® ХРОНО

Данные показывают, что применение вальпроата связано с высоким риском тяжелых врожденных пороков развития (частота около 11% у детей, подвергшихся воздействию вальпроата внутриутробно).

Кроме того, при монотерапии вальпроатом дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, имеют высокий риск возникновения нарушений нервно-психического развития (частота 30-40%).

Применение вальпроатов у мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные ретроспективного наблюдательного исследования указывают на повышенный риск нарушений нервно-психического развития у детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатами в течение трех месяцев до и/или во время зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от мужчин, получавшими лечение ламотриджином или леветирацетамом. Риск для детей, зачатых от мужчин, прекративших прием вальпроата более чем за три месяца до зачатия (чтобы обеспечить полный повторный сперматогенез без воздействия вальпроата), неизвестен.

Несмотря на ограничения исследования, в качестве меры предосторожности врач, назначающий препарат, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциально повышенном риске и необходимых мерах профилактики. Следует также обсудить с пациентом необходимость применения эффективных методов контрацепции, в том числе для партнерши, во время лечения вальпроатами и в течение трех месяцев после прекращения лечения. Пациентов мужского пола следует информировать о следующем:

- не следует быть донором спермы во время лечения и в течение 3 месяцев после прекращения лечения вальпроатами;
- если мужчина планирует зачать ребенка, необходимо проконсультироваться с врачом, чтобы обсудить альтернативные варианты лечения еще до момента прекращения контрацепции;
- мужчина и его партнерша должны немедленно проконсультироваться с

лечащим врачом в случае беременности, наступившей на фоне лечения отца вальпроатом или в течение трех месяцев после его прекращения, для оценки и консультации.

Пациентов мужского пола также следует проинформировать о необходимости регулярного (не реже одного раза в год) посещения специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярного расстройства (для оценки терапии). Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли вальпроаты терапией выбора. Во время этого визита специалист должен убедиться, что пациент осознал риски и понимает меры предосторожности, необходимые при приеме вальпроатов. Всем мужчинам с репродуктивным потенциалом, принимающим вальпроаты, должна быть представлена актуальная версия руководства для пациента. Ежегодная форма ознакомления с рисками, содержащая подтверждение получения руководства для пациента, должна быть подписана пациентом в момент начала лечения и при каждой ежегодной переоценке врачом. Для медицинских работников и пациентов мужского пола доступны образовательные материалы. Карта пациента выдается при каждом назначении вальпроата.

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что натрия вальпроат очень редко вызывает иммунологические нарушения, соотношение «польза – риск» должно оцениваться до начала приема вальпроатов у пациентов с системной красной волчанкой.

Тяжелые нарушения функции печени

Условия развития

Отмечены случаи тяжелого поражения печени, иногда с летальным исходом, у пациентов, получавших вальпроат. Группа высокого риска – младенцы и дети младше 3 лет с тяжелой формой эпилепсии, в частности, связанной с поражением головного мозга, умственной отсталостью и/или дегенеративными или метаболическими заболеваниями генетического происхождения, включая митохондриальные нарушения, такие как первичный системный дефицит карнитина, нарушения цикла образования мочевины, мутации POLG. В частности, риск высок в случае назначения комбинации противоэпилептических препаратов, содержащей каннабидиол. У пациентов старше 3 лет частота возникновения данных нежелательных реакций значительно снижается и постепенно снижается с возрастом. В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдалось в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями.

Признаки, на которые следует обратить внимание

Ранняя диагностика основывается, прежде всего, на клиническом и лабораторном мониторинге. Также следует учитывать два типа манифестаций, обычно с внезапным началом, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов из группы риска:

1. Общие неспецифические признаки:

- сонливость, усталость, безразличие, нарушение и спутанность сознания, возбуждение, атипичные движения, физическое недомогание, астения;
- анорексия, тошнота, иногда сопровождающаяся многократной рвотой и болью в животе, лихорадка;
- гематомы, носовые кровотечения;
- локализованный или генерализованный отек.

2. Другие признаки:

- рецидив, учащение или усиление тяжести эпилептических судорог.

Пациента (или его родных, если пациент – ребенок) следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления таких симптомов. Необходимо немедленно обследовать пациента, в том числе провести клиническое обследование и лабораторные исследования функции печени. Сообщалось о случаях с летальным исходом при нормальных показателях функции печени вскоре после появления клинических симптомов. Таким образом, результаты лабораторных исследований в пределах нормальных значений не исключают повреждения печени у пациента с клиническими симптомами нарушения функции печени.

До начала лечения вальпроатом необходимо тщательно изучить анамнез пациента и членов его семьи на случаи нарушений обмена веществ, заболеваний печени, поджелудочной железы и нарушений свертываемости крови. Исследование функции печени следует проводить до начала терапии, а затем регулярно в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска.

Необходимо отметить, что часто наблюдается изолированное и преходящее повышение активности трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии. В этом случае рекомендуется провести более полное лабораторное обследование (см. ниже), возможно, пересмотреть дозу и повторить лабораторные анализы в зависимости от выявленных изменений показателей.

Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка в организме, в частности, протромбиновое время. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбина, особенно в связи с другими патологическими показателями (значительное снижение концентрации фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и активности трансаминаз) необходимо немедленно прекратить терапию препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО.

Одновременное применение каннабидиола

Пациентам, одновременно принимающим вальпроат и каннабидиол, следует проводить анализ активности сывороточных трансаминаз и уровня общего билирубина через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 6 месяцев после начала комбинированной терапии, а также периодически после 6 месяцев или при наличии клинических показаний.

Панкреатит

Наблюдались отдельные случаи тяжелого панкреатита как у детей, так и у взрослых, иногда с летальным исходом. Этот риск особенно высок у детей раннего возраста и снижается с увеличением возраста пациента.

Пациенты с тяжелой эпилепсией, нервно-психическими нарушениями или те, кто получает комбинированную терапию противоэпилептическими препаратами, могут находиться в группе риска.

Сообщалось о случаях панкреатита вскоре после начала лечения, но также и после нескольких лет лечения вальпроатом. Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск возникновения летальных случаев значительно возрастает.

Пациента (или его родных, если пациент – ребенок) следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления острой боли в животе и развития других неспецифичных симптомов (тошнота, потеря аппетита, анорексия и/или рвота). Необходимо немедленное медицинское обследование, включающее измерение активности ферментов поджелудочной железы и соответствующие дополнительные тесты. В случае развития панкреатита следует немедленно отменить прием вальпроата и начать лечение основного заболевания в соответствии с клинической картиной.

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR) и ангионевротический отек

Сообщалось о случаях тяжелых кожных нежелательных реакций (SCAR), таких как синдром Стивенса – Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), мультиформная эритема, а также ангионевротического отека, которые могут быть с летальным исходом, связанных с применением вальпроатов. Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах серьезных кожных реакций и вести тщательное наблюдение за любыми серьезными кожными реакциями. Важно учитывать, что первые признаки гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут проявляться при отсутствии кожных изменений. В случае появления признаков SCAR или ангионевротического отека следует немедленно обратиться к врачу и прекратить лечение вальпроатом, если диагноз SCAR или ангионевротического отека подтвердится.

Применение у детей

У детей в возрасте младше трех лет вальпроат рекомендуется применять только в виде монотерапии. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита.

В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного назначения салицилатов у всех детей ввиду повышенного риска развития гепатотоксичности. Голодание во время интеркуррентного заболевания увеличивает риск повреждения печени у детей, получающих вальпроат.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышенные концентрации свободной вальпроевой кислоты в крови, и соответственно снижать дозу.

Лабораторные анализы

Рекомендуется выполнять анализы крови (развернутый общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценкой времени кровотечения, концентрации фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрации фактора свертываемости крови VIII и связанных с ним факторов) до назначения препарата, через 3 и 6 месяцев после начала лечения, перед проведением любых хирургических вмешательств, особенно если суточная доза препарата выше 30 мг/кг массы тела, а также в случае возникновения гематомы или спонтанных кровотечений.

Нарушения цикла образования мочевины и риск гипераммониемии

В случае подозрения на дефицит фермента цикла мочевины следует провести метаболические исследования до начала лечения из-за риска развития гипераммониемии при приеме вальпроата.

Увеличение массы тела

Перед началом лечения следует проинформировать пациента о риске увеличения массы тела. Для минимизации этого эффекта необходимо принять соответствующие меры.

Риск развития гипокарнитинемии

Вальпроаты могут снижать концентрации карнитина в крови и тканях, что приводит к нарушению митохондриального метаболизма, включая процесс бета-окисления жирных кислот и митохондриальный цикл мочевины.

Применение вальпроата может инициировать возникновение или ухудшать симптомы гипокарнитинемии, что может привести к развитию гипераммониемии и, как следствие, гипераммониемической энцефалопатии. Другие симптомы, такие как гепатотоксичность, гипокетотическая гипогликемия, миопатия, кардиомиопатия, рабдомиолиз и/или синдром Фанкони, наблюдались, в основном, у пациентов с факторами риска развития гипокарнитинемии и/или ранее существовавшей гипокарнитинемией.

Риск развития симптоматической гипокарнитинемии при лечении вальпроатом повышен при:

- метаболических нарушениях, включая митохондриальные нарушения, связанные с карнитином;
- нарушениях поступления карнитина с пищей;
- возрасте младше 10 лет;
- одновременном применении препаратов, конъюгированных с пивалатом, или других противосудорожных средств.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать врачу о любых симптомах гипераммониемии, таких как атаксия, нарушение сознания, рвота, головная боль, тремор/астериксис для проведения

дальнейшего обследования. При появлении симптомов гипокарнитинемии следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина. В таких ситуациях уровни карнитина в крови не обязательно снижены. В этих случаях для выявления гипокарнитинемии может потребоваться дополнительное обследование.

Применение вальпроата у пациентов с установленным первичным системным дефицитом карнитина и скорректированной гипокарнитинемией возможно только в том случае, если польза терапии вальпроатом превышает риск для этих пациентов и отсутствует альтернативная терапия.

Применение вальпроата у пациентов с вторичной системной гипокарнитинемией возможно с максимальной осторожностью после коррекции гипокарнитинемии. У этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг на предмет рецидива гипокарнитинемии.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата. У таких пациентов следует рассмотреть вопрос о дополнительном назначении карнитина.

Эстрогенсодержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако эстрогенсодержащие препараты, в частности эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут повышать клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциальному снижению его эффективности.

Врачи, которые назначают препарат, должны контролировать клинический ответ (контроль судорог и настроения) в начале или в случае прекращения приема эстрогенсодержащих препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в крови.

Суицидальные мысли и поведение

Суицидальные мысли и поведение отмечалось среди пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Мета-анализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств, также показал незначительное повышение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого эффекта неизвестен. В связи с этим следует наблюдать за состоянием пациентов для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, которые за ними ухаживают) следует предупреждать, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Влияние долгосрочного лечения на метаболизм костной ткани

Сообщалось о случаях снижения минеральной плотности костной ткани, которые могут свидетельствовать о наличии остеопении или остеопороза. В таких случаях возможно возникновение патологических переломов у пациентов, проходящих длительное лечение вальпроевой кислотой.

Механизм действия вальпроевой кислоты на костный метаболизм неизвестен.

Карбапенемы

Не рекомендуется совместный прием ДЕПАКИН® ХРОНО и карбапенемов.

Пациенты с установленными или предполагаемыми митохондриальными заболеваниями

Вальпроат может провоцировать или ухудшать клинические признаки основных митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент гамма-полимеразу (POLG). В частности, более частые случаи вальпроат-индуцированной острой печеночной недостаточности и смерти от заболеваний печени были зарегистрированы у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG, например, синдром Альперса – Гуттенлохера. Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов, имеющих случаи таких нарушений в семейном анамнезе, или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь нижеследующим): энцефалопатия невыясненного происхождения, рефрактерная эпилепсия (очаговая, миоклоническая), эпилептический статус, отставание в развитии, регрессия психомоторных функций, аксональная сенсомоторная нейропатия, миопатии, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия или осложненная мигрень с затылочной аурой. Исследования на наличие мутаций, связанных с митохондриальными заболеваниями, в том числе мутации в гене POLG, следует выполнять в соответствии с текущей клинической практикой диагностической оценки таких нарушений.

Ухудшение судорог

Как и при применении других противосудорожных препаратов, прием вальпроата вместо улучшения состояния может приводить к обратимому увеличению частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появлению новых видов судорог. В случае усиления приступов пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом.

Алкоголь

На протяжении всего лечения препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО не рекомендуется употреблять алкоголь.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит 28,3 мг натрия на таблетку 300 мг. Это эквивалентно 1,4 % от максимальной дневной нормы потребления натрия 2 г для взрослого человека, рекомендованной ВОЗ.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Воздействие вальпроевой кислоты на другие лекарственные препараты

Вальпроевая кислота является ингибитором цитохрома P450 изоферментов CYP2C9 и CYP3A. Поэтому метаболические эффекты, которых можно ожидать, могут быть предусмотрены с учетом соответствующих данных.

Следующие взаимодействия являются особенно важными:

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы, антидепрессанты и бензодиазепины

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО может усиливать действие других нейропсихотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы, антидепрессанты и бензодиазепины.

Необходимы: клинический мониторинг и возможная коррекция дозы.

Литий

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО не влияет на уровень лития в сыворотке крови, что подтверждено фармакокинетическим исследованием на взаимодействие, проведенном на молодых здоровых добровольцах мужского пола.

Фенобарбитал

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО повышает концентрацию фенобарбитала в плазме крови в связи с ингибирующим действием на печеночный катаболизм, что может привести к седативному эффекту, особенно у детей. Рекомендуется: клиническое наблюдение в течение первых 15 дней комбинированного лечения с немедленным снижением дозы фенобарбитала при появлении признаков сонливости. При необходимости рекомендуется определение концентрации фенобарбитала в плазме крови.

Примидон

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО повышает концентрацию примидона в плазме крови и усиливает его нежелательные реакции (такие как седативный эффект). Это взаимодействие прекращается при длительном лечении.

Рекомендуется: клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, а также коррекция дозы примидона в случае необходимости.

Фенитоин

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО снижает общую концентрацию фенитоина в плазме крови. В частности, это приводит к повышению свободной фракции фенитоина с возможными признаками передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из участков его связывания с белками плазмы и снижает его печеночный катаболизм).

Рекомендуется: клиническое наблюдение, при определении концентрации фенитоина в плазме крови особенно следует учитывать свободную фракцию.

Карбамазепин

Сообщалось о проявлениях клинической токсичности при применении вальпроата натрия/вальпроевой кислоты в комбинации с карбамазепином, поскольку вальпроат натрия/вальпроевая кислота могут усиливать токсические эффекты карбамазепина.

Рекомендуется: клиническое наблюдение, особенно в начале комбинированной терапии и проведение коррекции дозы при необходимости.

Ламотриджин

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО снижает метаболизм ламотриджина и повышает период его полувыведения примерно в два раза. Это взаимодействие может привести к увеличению токсичности ламотриджина, в особенности к развитию тяжелых кожных реакций. Сообщалось о нескольких серьезных кожных реакциях, которые возникают в первые 6 недель совместного лечения и частично проходят после прекращения лечения, или в некоторых случаях, только после соответствующего лечения. Поэтому, рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, снижение дозы ламотриджина.

Зидовудин

На фоне применения вальпроата натрия/вальпроевой кислоты могут повышаться концентрации зидовудина в плазме крови, что повышает риск токсического действия зидовудина.

Фелбамат

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО может привести к снижению среднего клиренса фелбамата почти на 16%.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме крови.

Руфинамид

Возможно повышение концентрации руфинамида в плазме крови, что зависит от концентрации вальпроевой кислоты. Необходимо соблюдать осторожность, особенно при применении у детей, поскольку этот эффект более выражен в этой популяции пациентов.

Кветиапин

Комбинация вальпроат натрия/вальпроевая кислота и кветиапин может повысить риск развития нейтропении/лейкопении.

Пропофол

Вальпроевая кислота может привести к увеличению плазменных концентраций пропофола. При одновременном применении с вальпроатом следует рассмотреть целесообразность снижения дозы пропофола.

Нимодипин

Нимодипин в сочетании с вальпроевой кислотой может увеличить плазменную концентрацию нимодипина на 50%.

Действие других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты: на фоне применения противоэпилептических средств с эффектом индукции ферментов (в том числе фенитоин, фенобарбитал, примидон, карбамазепин) концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови снижается.

В случае применения препарата в составе комбинированной терапии дозы необходимо скорректировать в соответствии с клиническим ответом и уровнем препарата в крови. При комбинированном приеме фелбамата с вальпроатом натрия может наблюдаться снижение клиренса вальпроевой кислоты на 22-50%, что может привести к дозозависимому повышению

концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Рекомендуется: мониторинг плазменных концентраций.

При комбинации фенитоина или фенобарбитала с вальпроевой кислотой может повыситься уровень метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови. Поэтому у пациентов, получающих оба препарата, необходимо тщательно контролировать признаки гипераммониемии.

Мефлохин

На фоне применения мефлохина усиливается метаболизм вальпроевой кислоты, а также отмечается индуцирующий судороги эффект. Таким образом, существует риск возникновения эпилептических судорог при комбинированном приеме вальпроевой кислоты и мефлохина.

Препараты, обладающие высокой способностью связываться с белками: одновременное применение вальпроата с препаратами, обладающими высокой способностью связываться с белками (например, ацетилсалициловая кислота), может привести к повышению концентрации несвязанной формы вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Циметидин или эритромицин

Одновременное применение циметидина или эритромицина, может приводить к увеличению концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови (вследствие снижения метаболизма вальпроевой кислоты в печени).

Карбапенемы

При одновременном применении вальпроевой кислоты с карбапенемами (например, панипенем, меропенем, имипенем) наблюдалось снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови на 60-100% в течение 2 дней, которое иногда сочеталось с возникновением приступов. Последствия возможного взаимодействия вальпроевой кислоты и карбапенемов у пациентов, состояние которых было стабильно при монотерапии вальпроевой кислотой, считаются неконтролируемыми. Данный эффект обусловлен быстрым развитием и степенью снижения уровня вальпроевой кислоты при одновременном приеме карбапенемов.

Следует избегать одновременного применения карбапенемов с вальпроевой кислотой. Если невозможно избежать лечения антибиотиками, следует проводить тщательный мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

Рифампицин

На фоне применения рифампицина может снижаться уровень вальпроевой кислоты в крови, что приводит к недостаточному терапевтическому эффекту. Поэтому может потребоваться коррекция дозы вальпроата при одновременном применении с рифампицином.

Ингибиторы протеазы

При одновременном применении с ингибиторами протеаз, такими как лопинавир и ритонавир, снижается концентрация вальпроата в плазме крови.

Холестирамин

Одновременное применение с холестирамином может приводить к

снижению концентрации вальпроата в плазме крови.

Эстрогенсодержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов, поскольку это действующее вещество не обладает энзим-индуцирующим эффектом. Однако было показано, что эстрогены и эстрогенсодержащие препараты индуцируют активность фермента UGT *in vitro* и *in vivo*. Ферменты UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 отвечают за 40% биотрансформации вальпроевой кислоты. Фармакокинетические исследования, научные публикации и постмаркетинговые исследования показали, что эстрогенсодержащие препараты, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциальному снижению эффективности вальпроата.

Метамизол

Метамизол является индуктором некоторых изоферментов цитохрома P450 и потенциальным индуктором уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераз (УГТ), участвующих в биотрансформации вальпроата. Таким образом, метамизол может усиливать метаболизм вальпроата и снижать уровень вальпроата в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроата. Во время комбинированного лечения вальпроатами и метамизолом врачи должны контролировать клиническую реакцию (контроль судорог или контроль маниакальных эпизодов) и при необходимости инициировать регулярный мониторинг уровня вальпроата в сыворотке крови. В случае снижения уровня в сыворотке крови, рецидива эпилептических судорог или маниакальных эпизодов, лечение следует скорректировать в соответствии с клиническим ответом и уровнем в сыворотке крови.

Метотрексат

В некоторых случаях в течение нескольких часов после применения метотрексата описано значительное снижение концентрации вальпроата в сыворотке крови и возникновение клинических симптомов, таких как эпилептические судороги. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать клинический ответ (контроль судорог или маниакальных эпизодов) и при необходимости начать тщательный, регулярный и надлежащий мониторинг концентрации вальпроата в сыворотке крови.

Другие формы взаимодействия

Риск поражения печени

Следует избегать одновременного применения салицилатов у детей из-за риска гепатотоксичности. Одновременное применение вальпроата и некоторых других противосудорожных препаратов повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста. Лечащему врачу следует контролировать функцию печени на основании клинической картины и лабораторных анализов при назначении комбинированной

терапии вальпроатом и другими потенциально гепатотоксичными противосудорожными препаратами. При выявлении значимых изменений лабораторных показателей следует снизить дозу или отменить прием вальпроата и/или другого потенциально гепатотоксичного препарата комбинации.

Потенциально гепатотоксичный лекарственный препарат и алкоголь могут повысить токсичность вальпроевой кислоты в печени.

Каннабидиол

Во время клинических исследований и в публикациях сообщалось о повышении активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза выше верхней границы референсных значений у пациентов всех возрастов, получавших одновременно каннабидиол в дозах от 10 до 25 мг/кг массы тела и вальпроат. Риск повышения активности трансаминаз зависит от возраста пациента (дети младшего возраста более уязвимы), дозы каннабидиола и исходных значений трансаминаз. Кроме того, одновременное применение клобазама, по-видимому, является дополнительным фактором риска повышения активности трансаминаз. Кроме того, было описано, что одновременное применение вальпроата и каннабидиола увеличивает частоту возникновения тромбоцитопении, диареи и потери аппетита. Для контроля функции печени и количества тромбоцитов необходим клинический и лабораторный мониторинг со стороны лечащего врача при назначении комбинированной терапии вальпроатом и каннабидиолом (особенно при совместном применении клобазама). При обнаружении выраженных изменений результатов анализов необходимо снизить дозу или отменить прием вальпроата и/или каннабидиола.

Антагонисты витамина К

Вальпроевая кислота не обладает фермент-индуцирующим эффектом, она не снижает общую концентрацию в плазме крови эстрогена и прогестерона у женщин, использующих гормональную контрацепцию. По той же причине вальпроат не снижает общую концентрацию антагонистов витамина К в плазме крови.

Однако препарат ДЕПАКИН® ХРОНО может повышать уровень свободной фракции варфарина из-за конкурентного связывания с альбумином. Поэтому необходим тщательный контроль уровня протромбина у пациентов, получающих антагонисты витамина К.

Топирамат и ацетазоламид

Одновременный прием вальпроата с топираматом или ацетазоламидом может вызвать развитие энцефалопатии и/или гипераммониемии.

Пациентам, которые получают лечение этими препаратами, следует проводить тщательный мониторинг на симптомы гипераммониемической энцефалопатии.

Пивалат-конъюгированные средства

Одновременное применение вальпроата и пивалат-конъюгированных лекарственных средств, снижающих концентрацию карнитина (таких как цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам) не

рекомендуется, поскольку может приводить к развитию гипокарнитинемии. Пациенты, у которых нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, должны тщательно контролироваться на наличие признаков и симптомов гипокарнитинемии.

Специальные предупреждения

Во время беременности или лактации

Лечение эпилепсии

- Вальпроат противопоказан при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев, когда нет подходящего альтернативного лечения и после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроата.

Вальпроат противопоказан у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности.

Лечение биполярных расстройств

- Вальпроат противопоказан при беременности для лечения биполярных расстройств.

- Вальпроат противопоказан у девочек и женщин с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда выполняются условия Программы по предупреждению беременности

Тератогенность и влияние на нервно-психическое развитие у детей, рожденных от матерей и мужчин, получавших лечение вальпроатом

Риски, связанные с применением вальпроата во время беременности

Существует риск воздействия вальпроата во время беременности. Показано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

Как монотерапия вальпроатом, так и комбинированная терапия вальпроатом (включая другие противоэпилептические препараты) часто ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности у женщин. Доступные данные показывают, что прием вальпроата как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, может быть связан с более высоким риском развития тяжелых врожденных пороков, по сравнению с популяцией, не получавшей вальпроат.

Тератогенные эффекты были продемонстрированы на животных.

Риски для детей, рожденных от мужчин, получавших лечение вальпроатом

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования электронных медицинских карт, проведенного в трех странах Северной Европы, свидетельствуют о повышенном риске нарушений нервно-психического развития у детей (от 0 до 11 лет), рожденных от пациентов мужского пола, получавших лечение вальпроатом в течение 3 месяцев до и/или во время зачатия, по сравнению с детьми, рожденными от отцов, получавших ламотриджин или леветирацетам.

Кумулятивный риск нарушений нервно-психического развития, скорректированный с учетом основных отцовских и материнских факторов риска, составил, в зависимости от страны, от 4,0% до 5,6% в группе отцов,

получавших вальпроат, и от 2,3% до 3,2% в группе отцов, получавших монотерапию ламотриджином или леветирацетамом. Суммарное скорректированное отношение рисков (ОР) нарушений нервно-психического развития согласно результатам мета-анализа наборов данных в трех странах для всех подтипов, составило 1,50 (95 % ДИ: 1,09–2,07).

Из-за ограничений исследования невозможно определить, какой из изученных подтипов нарушений нервно-психического развития (нарушение аутистического спектра, умственная отсталость, нарушение общения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, двигательные нарушения) способствует общему повышению риска нарушений нервно-психического развития.

Лечащий врач должен проинформировать пациентов мужского пола с репродуктивным потенциалом об этом потенциальном риске и мерах профилактики, в частности о необходимости эффективной контрацепции во время приема вальпроата и в течение 3 месяцев после прекращения лечения. Врач-специалист должен обсуждать альтернативные методы терапии в начале лечения и во время каждого ежегодного повторного обследования.

Врожденные пороки развития после внутриутробного воздействия вальпроата

Данные, полученные при мета-анализе, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования, показали, что у почти 11% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом в период беременности, отмечали врожденные пороки развития. Такой риск развития наиболее частых пороков развития выше, чем в общей популяции, где риск составляет около 2–3%.

Риск тяжелых врожденных пороков развития у детей после внутриутробного воздействия комбинированной противэпилептической терапии, включающей вальпроат, выше, чем после воздействия комбинированной противэпилептической терапии без вальпроата. Этот риск является дозозависимым как при монотерапии вальпроатом, так и при комбинированной терапии, включающей вальпроат. Однако установить предельное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается.

Имеющиеся данные свидетельствуют о большей частоте возникновения малых и тяжелых пороков развития. Наиболее часто наблюдаемыми пороками развития являются дефекты нервной трубки, лицевой дисморфизм, врожденная расщелина губы и/или неба, краниостеноз, пороки развития сердца, дефекты развития почечной и мочеполовой систем, дефекты развития конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевой кости), а также множественные аномалии, связанные с различными системами организма. Воздействие вальпроата внутриутробно может также привести к нарушению/потере слуха вследствие пороков развития уха и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического воздействия на слух. Случаи описывают как одностороннюю, так и двустороннюю глухоту или потерю слуха. Последствия не были сообщены для всех описанных случаев.

На момент получения результатов в большинстве случаев изменений не наблюдалось, выздоровления не наступало. Рекомендуется контролировать признаки и симптомы ототоксичности.

Внутриутробное влияние вальпроатов может привести к порокам развития глаз (включая колобомы, микрофтальмы) в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

Нарушения нервно-психического развития вследствие внутриутробного воздействия препарата ДЕПАКИН® ХРОНО

Исследования показали, что внутриутробное воздействие вальпроата может увеличить риск развития нарушений нервно-психического развития у детей и, как следствие, привести к инвалидности. Возможно, риск нарушений нервно-психического развития (включая аутизм) является дозозависимым при монотерапии вальпроатом, но пороговая доза, ниже которой не существует риска, не может быть установлена на основе имеющихся данных. При применении вальпроата в комбинированной терапии с другими противосудорожными средствами во время беременности, риск нарушений нервно-психического развития у детей также значительно повышался по сравнению с детьми из общей популяции или рожденными от матерей с эпилепсией, которые не проходили лечение. Точный период беременности, во время которого существует риск таких эффектов, не определен, и возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключена.

Исследования детей младшего (дошкольного) возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию монотерапии вальпроатом, показали, что до 30–40% таких детей имели задержки раннего развития, такие как задержка овладения навыками ходьбы и/или задержка речевого развития, а также более низкие интеллектуальные и вербальные способности (собственная речь и понимание речи), а также проблемы с памятью.

Коэффициент интеллекта (IQ), который определялся у детей школьного возраста (в возрасте 6 лет), при внутриутробном развитии подвергавшихся воздействию вальпроата, был в среднем на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергавшихся воздействию других противосудорожных средств. Данные о долгосрочных последствиях ограничены.

Доступные данные исследования Датского национального регистра показывают, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроатом, отмечают повышенный риск нарушений развития (расстройства аутистического спектра, приблизительно трехкратное увеличение риска) и аутизма (приблизительно пятикратное увеличение риска), по сравнению с общей популяцией, которая не получала лечение.

Данные из второго исследования Датского национального регистра показывают, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроатом, имеют повышенный риск (примерно в 1,5 раза) развития симптомов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью по сравнению с общей популяцией, которая не получала лечение в исследовании.

Эстрогенсодержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако, эстрогенсодержащие препараты, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут повышать клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциальному снижению его эффекта. Врачи, которые назначают препарат, должны контролировать клинический ответ (контроль судорог или настроения) в начале или при прекращении приема эстрогенсодержащих препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в сыворотке крови.

Если женщина планирует беременность

При лечении эпилепсии, если женщина планирует беременность, специалист с опытом лечения эпилепсии должен провести повторную оценку эффективности терапии вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перевода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения использования контрацепции. Если перевод невозможен, женщина должна получить дополнительную консультацию по рискам вальпроата для будущего ребенка (врожденные дефекты, нарушения физического и психического развития, которые могут привести к серьезным инвалидизирующим последствиям), чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия решения по планированию семьи.

При лечении биполярных расстройств, если женщина планирует беременность, специалист, имеющий опыт в лечении биполярных расстройств, должен проинформировать пациентку, и лечение вальпроатом должно быть прекращено, по возможности рассмотреть переход на альтернативные методы лечения (медикаментозные или не медикаментозные) до зачатия и до прекращения использования контрацепции.

Беременные женщины

При лечении биполярных расстройств вальпроат противопоказан при беременности.

При лечении эпилепсии вальпроат противопоказан при беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативного лечения и после полного информирования пациенток о рисках, связанных с приемом вальпроата.

Если у женщины, принимающей вальпроат, наступает беременность, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения альтернативных вариантов лечения. В период беременности тонико-клонические судороги и эпилептический статус с гипоксией у женщины могут сопровождаться особым риском смерти беременной и нерожденного ребенка.

Если, несмотря на известные риски применения вальпроата при беременности и после тщательного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных случаях беременная женщина должна получать вальпроат для лечения эпилепсии, рекомендуется использовать самую

низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу вальпроата на несколько доз для приема в течение дня. Применение лекарственной формы пролонгированного высвобождения может оказаться предпочтительнее любых других лекарственных форм, во избежание высоких пиковых концентраций в плазме крови.

Всех беременных пациенток, применяющих вальпроат, и их партнеров следует направить к специалисту, имеющему опыт в тератологии для оценки и консультирования в отношении беременности, подвергаемой воздействию вальпроата. Следует проводить специализированный пренатальный мониторинг с целью выявления возможного возникновения дефектов нервной трубки или других пороков развития. Прием добавок фолиевой кислоты до беременности может снизить риск дефектов нервной трубки, которые могут возникнуть во время беременности. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы предположить, что фолиевая кислота предотвращает врожденные дефекты или пороки развития, вызываемые воздействием вальпроата.

Риск у новорожденных

Сообщалось о развитии очень редких случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроат/вальпроевую кислоту в период беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, иногда с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами ферментов.

Поэтому у новорожденных следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы коагуляции и коагулограмму.

Синдром отмены (в частности, агитация, раздражительность, гипервозбудимость, гиперкинезия, нарушение тонуса, тремор, судороги, расстройства приема пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали лекарственные препараты, содержащие вальпроевую кислоту, во время последнего триместра беременности.

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

Сообщалось о гипотиреозе у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности.

Лактация

Выделение вальпроевой кислоты в грудное молоко составляет около 1-10% от уровня в сыворотке крови матери.

Препарат может проявлять фармакологические эффекты у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании. Кормление грудью рекомендуется прекратить.

Фертильность

Случаи аменореи, поликистоза яичников и повышения уровня тестостерона

были зарегистрированы у женщин, принимающих вальпроат.

Вальпроат может влиять на фертильность у мужчин. В случаях, о которых было сообщено, отмечается, что фертильная дисфункция является обратимой и исчезает через минимум 3 месяца после прекращения лечения. Беременность также наблюдалась. В ограниченном числе случаев аномалии спермограммы не были обратимы через несколько месяцев. В других случаях исход аномалий не был известен.

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

Препарат ДЕПАКИН® ХРОНО оказывает воздействие на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами из-за возможных нежелательных реакций.

Пациента следует предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комбинированной противосудорожной терапии или в комбинации с бензодиазепинами.

Рекомендации по применению

Девочки, женщины с репродуктивным потенциалом и беременные женщины

Лечение вальпроатом следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии или биполярных расстройств. Вальпроат не следует назначать девочкам и женщинам с репродуктивным потенциалом, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или наблюдается непереносимость альтернативных методов лечения. Если никакое другое лечение не представляется возможным, необходимо действовать согласно Программе по предупреждению беременности. При каждом осмотре следует повторно тщательно оценивать соотношение пользы и риска лечения вальпроатом, как часть регулярного контроля лечения.

В исключительных ситуациях, когда вальпроат является единственным терапевтическим средством для женщин с эпилепсией во время беременности, вальпроат предпочтительно назначать в качестве монотерапии в минимальной эффективной дозе и предпочтительно использовать лекарственные формы с замедленным высвобождением, чтобы избежать высоких пиков концентраций в плазме крови.

Суточную дозу препарата без замедленного высвобождения следует разделить, как минимум, на две однократные дозы.

Эстрогенсодержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Однако, эстрогенсодержащие препараты, включая эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциальному снижению терапевтического эффекта. Клинический ответ (контроль приступов или настроения) должен отслеживаться лечащим врачом при инициации или прекращении приема эстрогенсодержащих

препаратов. Необходим мониторинг уровня вальпроата в сыворотке крови.

Режим дозирования

1) При эпилепсии

Стандартная доза

Суточная доза определяется в соответствии с возрастом и массой тела, однако следует учитывать высокую вариабельность чувствительности к препарату.

Оптимальную дозу определяют в соответствии с полученным клиническим ответом на терапию. В случае неудовлетворительного контроля приступов или подозрения на возможность развития нежелательных реакций может потребоваться, кроме клинического наблюдения, определение концентрации лекарственного средства в плазме крови.

Пероральная монотерапия первой линии

Применение препарата ДЕПАКИН® ХРОНО пролонгированного действия дает возможность применять препарат в качестве однократной суточной дозы.

Средняя суточная доза, предпочтительно принимаемая в начале приема пищи, чаще всего следующая:

- 25 мг/кг массы тела для новорожденных и детей;
- 20-25 мг/кг массы тела для подростков;
- 20 мг/кг массы тела для взрослых;
- 15-20 мг/кг массы тела для пожилых пациентов.

По возможности лечение препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО следует начинать постепенно, начиная с суточной дозы 10-15 мг/кг массы тела, затем ее повышают каждые 2-3 дня, таким образом оптимальная доза будет достигнута примерно в течение недели. Стадию наблюдения можно начинать, если следующие дозы были достигнуты в случае монотерапии: 15 мг/кг массы тела/сутки для пожилых пациентов, 20 мг/кг массы тела/сутки для взрослых и подростков и 25 мг/кг массы тела/сутки для детей и младенцев. После достижения клинической эффективности в дальнейшем следует поддерживать эту дозу. В редких случаях, особенно при монотерапии, бывает необходимо применение суточных доз более 25 мг/кг массы тела для пожилых пациентов, более 30 мг/кг массы тела для взрослых и подростков и более 35 мг/кг массы тела для детей и младенцев.

Тем не менее, если эпилептические приступы не поддаются контролю на этих дозах, доза может быть повышена. Суточные дозы более 50 мг/кг массы тела желательнее разделить на 3 приема в течение суток. При этом необходимы дополнительное клиническое наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Применение препарата ДЕПАКИН® ХРОНО в комбинации с другими противосудорожными препаратами

Если пациент принимает другие противосудорожные препараты, лечение препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО следует начинать постепенно, как и при монотерапии первой линии. Назначаемая средняя суточная доза, которая должна быть получена, обычно такая же, как и при монотерапии.

Однако, в определенных случаях, может возникнуть необходимость повышения дозы с 5 до 10 мг/кг массы тела, по сравнению с монотерапией. Также следует учитывать влияние препарата ДЕПАКИН® ХРОНО на другие противоэпилептические препараты.

Замена другого противоэпилептического средства на препарат ДЕПАКИН® ХРОНО

Переход от лечения другими противоэпилептическими препаратами на препарат ДЕПАКИН® ХРОНО в качестве монотерапии следует начинать в соответствии с рекомендациями для монотерапии первой линии. Дозу некоторых ранее назначенных противоэпилептических препаратов, в основном барбитуратов, следует снизить в период начала лечения препаратом ДЕПАКИН® ХРОНО, затем постепенно снижать до полной отмены. Период отмены занимает от 2 до 8 недель.

2) При маниакальных эпизодах, связанных с биполярными расстройствами
Рекомендуемая начальная доза 20 мг/кг массы тела/сутки. Эту дозу следует увеличить как можно быстрее до минимальной терапевтически эффективной дозы, необходимой для достижения желаемого клинического эффекта.

Уровень вальпроата в плазме крови, равная 45-125 мкг/мл, обычно позволяет достигнуть желаемого терапевтического эффекта. Рекомендуемая поддерживающая доза, применяемая для лечения биполярных расстройств, варьирует от 1000 мг до 2000 мг в сутки. В очень редких случаях суточную дозу можно повысить максимум до 3000 мг. Дозы должны быть скорректированы в соответствии с индивидуальным клиническим ответом.

3) Для профилактики рецидива маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами

Доза, назначаемая для профилактики рецидива, должна быть минимальной, достаточной для достижения надлежащего контроля острого маниакального симптома у пациента. Максимальная суточная доза 3000 мг не должна быть превышена.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность препарата ДЕПАКИН® ХРОНО для лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами, не была установлена у пациентов младше 18 лет (для информации о безопасности у детей см. раздел «Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае»).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышенную концентрацию свободной вальпроевой кислоты в крови и соответственно снижать дозу.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Таблетки ДЕПАКИН® ХРОНО делимые следует принимать, запивая половиной стакана воды, молока или другого безалкогольного напитка.

Учитывая процесс замедленного высвобождения и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс не всасывается из пищеварительного тракта; он выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы

Признаки острой массивной передозировки обычно включают кому, которая может быть более или менее глубокой с мышечной гипотонией, гипорефлексию, миоз, снижение автономии дыхательной функции, метаболический ацидоз, гипотензию и коллапс/циркуляторный шок.

При массивной передозировке было зарегистрировано несколько случаев летального исхода. Как правило, прогноз для такого отравления в целом благоприятный. Несмотря на это, симптомы передозировки могут варьировать, а также сообщалось о развитии судорожных приступов при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Описаны случаи внутричерепной гипертензии, возникающей из-за отека мозга.

В случае передозировки содержание натрия в составе препарата ДЕПАКИН® ХРОНО может вызвать гипернатриемию.

Лечение

Неотложная помощь в условиях стационара должна включать промывание желудка в течение 10-12 ч после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В случае передозировки вальпроата, приводящей к гипераммониемии, показано внутривенное введение карнитина (для нормализации концентрации аммиака).

В отдельных случаях успешно применялся Налоксон. При массивной передозировке оказывались эффективными гемодиализ и гемоперфузия.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- тошнота;
- тремор.

Часто

- анемия, тромбоцитопения. Назначение вальпроата может вызвать временное и часто дозозависимое снижение количества тромбоцитов;
- потеря слуха (иногда необратимая);
- рвота;
- нарушения со стороны десен (в основном гиперплазия десен), стоматит;
- боль в эпигастральной области, диарея, которая, как правило, исчезает через несколько дней без прекращения лечения (частота данных

нежелательных реакций может существенно понизиться при очень постепенном применении препарата ДЕПАКИН® ХРОНО и при применении препарата в начале приема пищи; необходимо симптоматическое лечение у этих пациентов);

- повышение массы тела (5-10% пациентов), в частности у подростков и молодых женщин. Ввиду того, что повышение массы тела может ухудшить клинические симптомы синдрома поликистозных яичников, масса тела пациента должна тщательно контролироваться;
- гипонатриемия;
- экстрапирамидные расстройства (иногда необратимые), ступор, сонливость, судороги, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (в случае внутривенной инъекции головокружение обычно появляется через несколько минут после введения препарата и в основном самопроизвольно проходит через несколько минут);
- спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*;
- непроизвольное мочеиспускание;
- нарушение менструального цикла;
- гиперчувствительность;
- преходящее и/или дозозависимое выпадение волос;
- нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа;
- кровоизлияние.

Нечасто

- панцитопения, лейкопения;
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ), гиперандрогения у женщин (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и/или увеличение уровня андрогенов);
- панкреатит, иногда с летальным исходом;
- нетяжелая форма периферического отека, гипотермия;
- снижение минеральной плотности кости, остеопения, остеопороз и патологические переломы (при длительном лечении вальпроевой кислотой). Механизм действия вальпроевой кислоты на костный метаболизм, однако, еще неизвестен;
- кома, энцефалопатия, летаргия, обратимый синдром Паркинсона, атаксия, парестезия, ухудшение судорог;
- почечная недостаточность;
- аменорея;
- плевральный выпот;
- ангионевротический отек, кожная сыпь;
- васкулит.

Редко

- недостаточность костного мозга, включая эритробластопению, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз;
- гипотиреоз;
- снижение количества коагуляционных факторов, аномальные

результаты коагуляционных тестов (например, удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, увеличение МНО). В литературе сообщалось о нарушении свертывания крови, соответствующем I типу болезни Виллебранда;

- дефицит биотина/биотинидазы;
- гипераммониемия, ожирение;

Сообщалось о случаях изолированной и умеренной гипераммониемии без существенных изменений функциональных проб печени. Это не должно служить причиной прекращения лечения, если клинические симптомы отсутствуют. Однако, если гипераммониемия сопровождается нервно-психическими симптомами, требуются дополнительные исследования.

- системная красная волчанка, рабдомиолиз;
- миелодиспластический синдром;
- обратимая деменция с атрофией мозга, когнитивные нарушения;
- гиперактивность, раздражительность (сообщалось о нескольких случаях гиперактивности и раздражительности в начале лечения, в основном у детей);
- неврологические эффекты, похожие на обнубиляцию, обычно легко обратимые, отмечались в исключительных случаях у пациентов, у которых вальпроат натрия сочетался, без постепенного начала приема, с другими противосудорожными препаратами, особенно с фенобарбиталом;
- ступор, летаргия, иногда ведущие к преходящей коме/энцефалопатии (как правило, случаи были изолированными или связанными с рецидивом приступов во время терапии, регрессировали при отмене лечения или после снижения дозы). Такие случаи зачастую появляются при комбинированной терапии (особенно в комбинации с фенобарбиталом и топираматом) или после внезапного повышения доз вальпроата натрия;
- нарушение поведения*, психомоторная гиперактивность*, неспособность к обучению*;
- тубулоинтерстициальный нефрит, энурез, синдром Фанкони, патофизиологический механизм которого, однако, пока еще не ясен;
- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема, лекарственная гиперчувствительность или DRESS (лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами);
- нарушения роста и структуры волос (аномальная структура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос).

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- шум в ушах;
- отклонение уровня половых гормонов (таких как тестостерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и пролактин);
- гипокарнитинемия;
- диплопия;

- мужское бесплодие, отклонения в спермограмме, поликистоз яичников;
- приобретенная аномалия Пельгера – Хьюэта (особенно, но не исключительно, наблюдается в контексте миелодиспластического синдрома);
- гиперпигментация.

Сообщалось о случаях уменьшения объема яичек, для которых не удалось четко установить связь с вальпроатом.

* Эти нежелательные реакции наблюдались в основном у детей.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Случаи тяжелого поражения печени, иногда с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов, получавших вальпроат.

Врожденные, семейные и генетические расстройства

Врожденные аномалии развития, нарушения нервно-психического развития.

Беременность, послеродовой период и перинатальные заболевания

Когнитивные нарушения вследствие внутриутробного воздействия вальпроата.

Дети

Профиль безопасности вальпроата в педиатрической популяции сравним со взрослым, но некоторые нежелательные реакции более серьезны или в основном наблюдаются в педиатрической популяции. Существует особый риск серьезного повреждения печени у младенцев и детей младшего возраста, особенно в возрасте до 3 лет. Маленькие дети также подвержены особому риску панкреатита. Эти риски уменьшаются с возрастом. Психические расстройства, такие как агрессия, возбуждение, нарушение внимания, аномальное поведение, психомоторная гиперактивность и нарушение обучаемости, в основном наблюдаются в педиатрической популяции.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

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 гидратированный.

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

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

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 казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом месте. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Санофи Винтроп Индустрия

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

Тел.: +41 58 440 21 00

e-mail: info.fr@sanofi.com

Держатель регистрационного удостоверения

Санофи Авентис С. А.

3, route de Montfleury 1214 Вернье, Швейцария

Тел.: +41 58 440 21 00

e-mail: contact.ch@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО "Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)"

Республика Казахстан, 050012 г. Алматы, улица Жамбыла, дом 100

Тел. +7 727 355 85 05

e-mail: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com