

**Инструкция
(для пациентов)
по медицинскому применению препарата
ДЕПАКИН® ХРОНО / DEPAKINE® CHRONO**

Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш перед началом приема лекарственного препарата. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его снова. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен лично Вам, поэтому не следует передавать его другим лицам. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.

Торговое название препарата: Депакин Хроно / Depakine Chrono

Международное непатентованное название: вальпроевая кислота/ valproic acid.

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, Состав

В одной таблетке **Депакин Хроно 300 мг** содержится:

Активные вещества:

Вальпроат натрия 199,8 мг

Вальпроевая кислота 87,0 мг

(соответствует 300 мг вальпроата натрия)

Вспомогательные вещества:

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) 105,6мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) 7,2 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный 32,4 мг, сахаринат натрия 6,0 мг; оболочка: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) 4,8 мг, макрогол 6000 4,8 мг, тальк 4,8 мг, титана диоксид 0,8 мг, 30%-ная дисперсия полиакрилата 4,8 мг.

В 1 таблетке **Депакин Хроно 500 мг** содержится:

Активные вещества:

Вальпроат натрия 333,0 мг

Вальпроевая кислота 145,0 мг

(соответствует 500 мг вальпроата натрия)

Вспомогательные вещества:

Метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) 176,0 мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) 12,0 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный 50,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 4,0 мг, сахаринат натрия 10,0 мг; оболочка: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) 7,2 мг, макрогол 6000 7,2 мг, тальк 7,2 мг, титана диоксид 1,2 мг, 30%-ная дисперсия полиакрилата 7,2 мг.

Описание

Продолговатые, практически белые делимые таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Код АТХ: N03AG01. Противозепилептическое средство, производное жирных кислот.

Показания к применению

Этот препарат показан для лечения различных форм эпилепсии и приступов судорог различного типа. У взрослых

В качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими средствами:

- для лечения генерализованной формы эпилепсии:

клонических, тонических, тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических приступов и синдрома Леннокса-Гасто;

- для лечения парциальной эпилепсии: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

Лечение маниакальных эпизодов, поддерживающая и профилактическая терапия биполярных расстройств у пациентов, у которых терапия препаратами лития не дала положительного эффекта, а также у пациентов с непереносимостью препаратов лития.

У детей

В качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- для лечения генерализованной формы эпилепсии:

клонических, тонических, тонико-клонических приступов, абсансов, миоклонических и атонических приступов, синдрома Леннокса-Гасто;

- для лечения парциальной эпилепсии: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без неё.

Дозировка и способ применения

Депакин Хроно является лекарственной формой препарата ДепакинR, обладающей продленным действием, позволяющей снизить максимальную концентрацию препарата и обеспечить более ровную плазменную концентрацию в течение суток.

Данный лекарственный препарат предназначен для детей и взрослых с весом тела более 17 кг.

Лекарственная форма в виде таблеток не рекомендуется для детей в возрасте младше 6 лет (опасность попадания в дыхательные пути). Для детей младше 11 лет более подходящей лекарственной формой являются сироп и гранулы пролонгированного действия.

У пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность применения Депакина для лечения маниакального синдрома при биполярных аффективных расстройствах не оценивалась.

Дозировка

Начальная суточная доза составляет, обычно, 10 - 15 мг/кг, в дальнейшем дозу повышают до оптимальной.

Средняя доза: 20 - 30 мг/кг в день. Однако, если приступы не поддаются лечению, то при строгом наблюдении за больным дозу можно увеличить.

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

Для взрослых: обычная доза 20 - 30 мг/кг в день.

Для пожилых больных: подбирают индивидуальную дозу, необходимую для контроля приступов.

Индивидуальная доза должна подбираться лечащим врачом.

Девочки, девочки-подростки, женщины детородного возраста, и беременные женщины

Прием Депакина Хроно назначается и контролируется врачом-специалистом в области лечения эпилепсии или биполярного расстройства. Терапию следует начинать, только если другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости, и соотношение пользы и риска должно тщательно пересматриваться на регулярной основе в процессе лечения. Предпочтительно назначать Депакин Хроно в виде монотерапии и в минимальной эффективной дозе. Суточная доза должна быть разделена, по крайней мере, на две дозы.

Точная взаимозависимость между суточной дозой, концентрацией в крови и терапевтическим эффектом не установлена: дозу подбирают на основании клинической реакции. В случае приступов, не поддающихся лечению, или при подозрении на побочные реакции, кроме клинического наблюдения, может потребоваться измерение плазменного уровня вальпроевой кислоты.

Терапевтический эффект наблюдается, обычно, при концентрациях 40 -100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л).

Способ применения

Предназначен для приёма внутрь.

Суточную дозу следует принимать 1 раз в день или распределять на 2 приёма в день, желательно принимать вместе с пищей.

Таблетку проглатывают, не раздавливая и не разжёвывая. При необходимости таблетка может быть разделена на две части путем разламывания по линии деления.

Начало лечения

- Больным, у которых соответствующий контроль приступов обеспечивается с помощью лекарственных форм Депакина немедленного высвобождения, суточная доза остаётся без изменений при замене его на Депакин Хроно.

- Больным, уже находящимся на лечении и принимающим другой противоэпилептический препарат, Депакин Хроно вводят постепенно, с тем чтобы, примерно, через 2 недели достичь оптимальной дозы; затем - в случае необходимости - сокращают сопутствующее лечение в зависимости от эффективности лечения.
- Больным, не принимающим других противоэпилептических средств, желательно увеличить дозу поэтапно, каждые 2-3 дня с тем, чтобы, примерно, через одну неделю достичь оптимальной дозы.
- В случае необходимости, дополнительное назначение других противоэпилептических препаратов проводят постепенно (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

Вследствие длительного процесса высвобождения и особенностей вспомогательных веществ в формуле, инертная матрица с гранулами не абсорбируется в пищеварительном тракте; она элиминируется со стулом после высвобождения активных веществ.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата в анамнезе.
- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Тяжёлая форма гепатита у пациента или членов его семьи, в частности, вызванная лекарственными препаратами.
- Печёночная порфирия.
- Комбинация с мефлохином и зверобоем (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).
- Пациенты, имеющие митохондриальные нарушения, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего γ -полимеразу митохондриальной ДНК (POLG, например, при синдроме Альперса-Гуттенлохера), и дети младше двух лет при подозрении на наличие нарушения, связанного с POLG.
- Пациенты, имеющие нарушения цикла образования мочевины.
- Беременность, женщины репродуктивного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции, период лактации.

Особые указания и предосторожности применения

Особые указания

В редких случаях введение противоэпилептического препарата может вызвать возобновление более сильных приступов или развитие приступов нового типа, независимо от спонтанных флуктуаций, наблюдаемых у некоторых больных эпилепсией. В случае вальпроата, это связано, главным образом, с изменениями в одновременно проводимом противоэпилептическом лечении или в фармакокинетических взаимодействиях (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия), с токсичностью (заболевания печени или энцефалопатия) (см. Особые указания и предосторожности применения и Побочные действия) или с передозировкой. Ввиду того, что в организме лекарственный препарат преобразуется в вальпроевую кислоту, его не следует применять одновременно с другими лекарственными препаратами, подвергающимися такой же биотрансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например, дивальпроат, вальпромид).

Заболевания печени

Условия развития

Зарегистрированы очень редкие сообщения о тяжёлых, а иногда летальных поражениях печени. Риск наиболее высок среди младенцев и детей младше 3 лет, страдающих тяжёлой формой эпилепсии, в особенности, эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга, умственной отсталостью и (или) врождённым нарушением метаболизма либо дегенеративным заболеванием. В возрасте старше 3 лет частота заболевания значительно ниже и с возрастом постепенно снижается.

В подавляющем большинстве случаев такое поражение печени наблюдается в первые

6 месяцев лечения, период наибольшего риска: 2 - 12 недели, и, как правило, в случае комплексной противоэпилептической терапии.

Ранние признаки

Ранняя диагностика основана на клинической картине заболевания. В частности, следует обращать внимание на два типа симптомов, которые могут предшествовать развитию желтухи, особенно, у больных группы риска (см. Условия развития):

- общие, внезапно появляющиеся симптомы, такие как общая слабость или повышенная утомляемость, отсутствие аппетита, упадок сил, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе.
 - рецидивы эпилептических приступов, несмотря на правильное соблюдение назначенного лечения.
- Следует информировать больного или его семью о необходимости срочного обращения к врачу при развитии такой клинической картины для обследования и незамедлительного проведения лабораторного анализа функции печени.

Выявление

В первые 6 месяцев лечения необходимо периодически контролировать функцию печени. Среди стандартных тестов наиболее важны анализы, отражающие состояние белкового синтеза, в частности, протромбиновый индекс. При выявлении патологически низкого уровня протромбина, особенно, сопровождающегося другими отклонениями в лабораторных показателях (значительное снижение уровня фибриногена и факторов свёртывания крови; повышение уровня билирубина и трансаминаз – см. Особые указания) необходимо прекратить лечение вальпроатом и - в качестве меры предосторожности - прекратить лечение производными салицилатов, если они назначаются одновременно.

Панкреатит

Известны исключительно редкие случаи панкреатита, иногда с летальным исходом. Заболевание может возникать независимо от возраста больного и продолжительности лечения, маленькие дети подвержены особо высокому риску.

Панкреатит с неблагоприятным исходом, обычно, наблюдается у маленьких детей и у больных с тяжёлой формой эпилепсии, с повреждениями головного мозга или на фоне комплексной противосудорожной терапии.

При панкреатите на фоне печёночной недостаточности риск смертельного исхода выше.

Женщины детородного возраста

Депакин Хроно не желателно применять у девочек, у девочек-подростков, у женщин детородного возраста, и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости, вследствие высокого тератогенного потенциала и риска пороков развития у плода при приеме вальпроата. Соотношение пользы и риска должно тщательно пересматриваться на регулярной основе в процессе лечения в период пубертата и срочно проводиться, когда женщина, детородного возраста, принимающая Депакин Хроно, планирует беременность или если она забеременела.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения и должны быть проинформированы о рисках, связанных с применением Депакина Хроно во время беременности.

Необходимо удостовериться, что пациентке предоставлена исчерпывающая информация о рисках, наряду с соответствующими материалами, такими как информационный вкладыш для пациента, в целях обеспечения её понимания рисков.

В частности, необходимо удостовериться, что пациентка понимает:

- суть и величину рисков, возникающих во время беременности, в частности тератогенных рисков и рисков пороков развития;
- необходимость использовать эффективную контрацепцию;
- необходимость в регулярной оценке лечения;

- необходимость срочной консультации со своим врачом, если она думает, что забеременела или при подозрении на беременность.

У женщин, планирующих беременность, все усилия должны быть направлены на подбор соответствующей альтернативной терапии до зачатия, если это возможно.

Лечение вальпроатом может быть продолжено только после пересмотра соотношения пользы и риска при приеме пациенткой вальпроата врачом-специалистом в области лечения эпилепсии или биполярного расстройства.

Суицидальное мышление и поведение

Сообщалось о случаях развития суицидального мышления и поведения у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний противоэпилептических препаратов также показал наличие повышенного риска развития суицидального мышления и поведения.

Таким образом, следует тщательно отслеживать у пациентов признаки суицидального мышления и поведения и назначать соответствующее лечение. Пациентам (и категориям пациентов) необходимо рекомендовать обращаться к врачу сразу же после появления признаков развития суицидального мышления и поведения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендовано одновременное применение этого лекарственного препарата с ламотриджином (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

Не рекомендуется совместный приём вальпроевой кислоты/вальпроатов с карбапенемами (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия).

Пациенты, с наличием или с подозрением на митохондриальные патологии

Вальпроат может вызывать или ухудшать клинические симптомы основных митохондриальных патологий, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также кодирующего ядерного гена POLG. В частности острая печеночная недостаточность и связанные с патологией печени смертельные случаи были ассоциированы с лечением вальпроатом в большей степени у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене митохондриальной γ -полимеразы (POLG; например, при синдроме Альперса-Гуттенлохера). Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов с семейным анамнезом или с суггестивными симптомами, типичными для POLG нарушений, включая, но, не ограничиваясь, Энцефалопатией невыясненной этиологии, рефрактерной эпилепсией (фокальной, миоклонической), присутствием эпилептического статуса, задержкой развития, психомоторном регрессе, аксональной моторно-сенсорной невропатией, миопатической мозжечковой атаксией, офтальмоплегией, или осложненными мигренями в окципитальной области. Исследование на наличие POLG мутаций следует проводить в соответствии с текущей клинической практикой для диагностики таких патологий.

Меры предосторожности

Если вы страдаете заболеванием почек, сообщите об этом врачу.

Если Вам предстоит хирургическая операция, сообщите хирургу и анестезиологу о том, что Вы принимаете данный препарат. Лабораторный анализ функции печени необходимо проводить до начала лечения (см. Противопоказания), а затем, в течение первых 6 месяцев лечения периодически повторять его, особенно, у пациентов группы риска (см. Особые указания).

Следует подчеркнуть, что, как и в случаях с другими противоэпилептическими средствами, в начале лечения возможно изолированное и временное, умеренное повышение уровня трансаминаз без каких-либо клинических симптомов.

В таких случаях рекомендуется провести полное лабораторное обследование (в частности, определение протромбина) с тем, чтобы в случае необходимости пересмотреть дозировку; в зависимости от полученных результатов анализа повторяют.

Не рекомендуется принимать алкоголь во время лечения вальпроатом.

Детям младше 3 лет применение вальпроата натрия рекомендовано только в качестве монотерапии после взвешивания потенциальной пользы лечения и риска развития заболевания печени в этой возрастной группе (см. Особые указания *).

До того, как начать лечение, а также перед хирургическими операциями и в случаях спонтанных гематом или кровотечений рекомендуется предварительно провести анализ крови (общая картина крови, включая число тромбоцитов, время кровотечения и показатели свёртывания крови) (см. Побочные действия).

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов ввиду возможной гепатотоксичности (см. Особые указания) и кровотечений.

При почечной недостаточности может возникнуть необходимость снижения дозы лекарственного препарата. Следует учитывать повышение концентрации свободной формы вальпроевой кислоты в сыворотке и в соответствии с этим корректировать дозу.

Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа должны быть проинформированы о высоком риске развития рабдомиолиза при приеме лекарственного препарата. В случае синдрома острой боли в животе или таких желудочно-кишечных симптомов, как тошнота, рвота и (или) отсутствие аппетита, следует исключить наличие панкреатита, а при повышении уровня ферментов поджелудочной железы препарат следует отменить и назначить иное противоэпилептическое лечение.

Больным с дефицитом ферментов карбамидного цикла приём препарата не рекомендован. У таких больных описано несколько случаев гипераммониемии, протекавшей со ступором или комой.

Если у ребенка в прошлом имелись печёночные и желудочно-кишечные симптомы невыясненного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, случаи цитолиза), с нарушением уровня сознания (летаргией, комой), задержкой умственного развития или со случаями смерти новорожденного или малолетнего ребенка в его семье прежде, чем начать лечение вальпроатом, следует провести обследование обмена веществ, в частности, на наличие аммониемии натощак и после приёма пищи. Несмотря на тот факт, что данный лекарственный препарат вызывает нарушения иммунной системы лишь в исключительных случаях, следует тщательно взвешивать пользу и риск при назначении препарата больным, страдающим системной красной волчанкой.

В процессе лечения возможна прибавка в весе. Пациенту необходимо следить за диетой и контролировать свой вес для сведения риска к минимуму.

Прежде, чем приступить к лечению у женщин детородного возраста, следует исключить наличие беременности, а также рекомендовать эффективную контрацепцию (см. Беременность и грудное вскармливание).

Беременность и грудное вскармливание

Беременность:

1. Риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими препаратами.

Было показано, что при использовании любых противоэпилептических препаратов у женщин, больных эпилепсией, общая частота врождённых пороков у детей, рождённых ими, в 2-3 раза выше, чем среди общей популяции (около 3%). Хотя повышенное количество детей с врожденными пороками было отмечено в случае применения комбинированной лекарственной терапии, до сих пор не установлена соответствующая роль собственно заболевания и принимаемых матерью препаратов. Наиболее часто встречающиеся пороки развития — расщелина губы и пороки развития сердечно-сосудистой системы. Сообщалось о нескольких случаях аутизма и связанных с ним нарушений у детей, перенёвших экспозицию вальпроатом натрия во внутриутробном состоянии.

Однако, внезапного прерывания противоэпилептического лечения следует избегать, так как оно может вызвать возобновление припадков и привести к пагубным последствиям как для матери, так и для плода.

2. Риск пороков развития, связанный с вальпроатом

У животных: экспериментальные исследования на мышах, крысах и кроликах показали тератогенное действие.

У людей: Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении частоты пороков развития (включая, в частности, нарушение развития нервной трубки, черепно-лицевую дисморфию, пороки развития конечностей, пороки развития сердечно-сосудистой системы, гипоспадию и другие многочисленные аномалии с участием различных систем организма) при приеме вальпроата по сравнению с некоторыми другими противоэпилептическими препаратами.

Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между внутриутробным воздействием вальпроата и риском задержки развития, в частности, отставания в речи у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности. Данные мета-анализа (в том числе реестры и групповые исследования) показали, что частота врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали вальпроат в качестве монотерапии во время беременности составляет 10,73%. (95% ДИ: 8.16-13,29).

Это представляет собой больший риск возникновения основных пороков развития, чем в общей популяции в целом, для которой риск составляет приблизительно 2-3%. Риск является дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риск не существует, не может быть установлена.

Нарушения развития

Имеющиеся данные свидетельствуют, что воздействие вальпроата на плод в утробе матери может оказывать отрицательные эффекты на умственное и физическое развитие детей. Риск считается дозозависимым, однако пороговая доза, ниже которой риска не существует, не может быть установлена на основании имеющихся данных. Точный гестационный период для риска этих эффектов не установлен, и вероятность риска не может быть исключена на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, показывают, что у 30-40% имеет место задержка раннего развития, в частности отставание развития речи и позднее начало ходьбы, снижение интеллектуальных способностей, обедненные языковые навыки (разговор и понимание) и нарушения памяти. Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у школьников (в возрасте 6 лет), подвергшихся воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических препаратов. Несмотря на то, что роль искажающих факторов не может быть исключена, существуют доказательства, что у детей, подвергнутых воздействию вальпроата, риск возникновения умственного расстройства может быть независим от материнского IQ. Имеются ограниченные данные, касающиеся долгосрочных результатов.

Существуют данные, показывающие, что дети, подвергнутые воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно от 3- до 5-кратного повышения риска), включая детский аутизм. Имеются ограниченные данные, предполагающие, что у детей, подвергнутых воздействию вальпроата в утробе матери, более вероятно появление симптомов дефицита внимания /гиперактивных расстройств (СДВГ).

Аномальный исход беременности может быть связан как с монотерапией вальпроатом, так и с политерапией. Имеющиеся данные свидетельствуют о меньшей вероятности аномального исхода беременности в случае монотерапии вальпроатом.

В связи с вышеизложенным, следующие рекомендации должны быть приняты во внимание: Во время беременности и женщинам детородного возраста данный препарат следует назначать только в случае очевидной необходимости (например, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости). Данная оценка должна быть сделана до начала лечения препаратом, либо если женщина детородного возраста, принимающая Депакин Хроно, планирует беременность. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о рисках и преимуществах лечения данным препаратом во время беременности, а также должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения препаратом.

Если женщина планирует беременность, либо, если беременность наступила недавно, терапия Депакином Хроно должна быть пересмотрена независимо от показаний к применению:

- При лечении биполярных расстройств терапию препаратом следует отменить.
- При эпилепсии терапию препаратом не следует прекращать без переоценки соотношения польза/риск. Если после тщательной оценки рисков и пользы, сделан вывод о возможности продолжения терапии препаратом во время беременности, рекомендуется использовать минимальную эффективную суточную дозу препарата, которую следует разделить на несколько приемов в день. Предпочтительно использование формы выпуска пролонгированного действия.
- При необходимости, с целью минимизации риска нарушения развития нервной трубки, в период планирования беременности женщинам рекомендуется назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сутки. Однако имеющиеся доказательства не предполагают, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития, связанные с воздействием вальпроата.
- Следует проводить специализированный мониторинг пренатального развития с целью выявления возможных нарушений развития нервной трубки и других пороков развития.

3. Новорожденные

Этот препарат может вызывать геморрагический синдром у новорожденных, матери которых принимали вальпроат натрия во время беременности. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, и/или снижения других факторов свертывания крови, сообщалось также о случаях афибриногенемии, возможно с фатальным исходом. В случае использования вальпроата геморрагический синдром, по-видимому, не связан с дефицитом витамина К.

У матери перед родами следует провести анализ числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и определение времени коагуляции (активированное цефалиновое время: АЦВ). Нормальные результаты у матери не дают возможности полностью исключить аномалии гемостаза у новорожденного, поэтому после рождения проводят определение числа тромбоцитов и фибриногена в плазме, а также времени коагуляции (АЦВ).

Родовая травма может усилить риск кровотечения.

Случаи гипогликемии зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат во время третьего триместра беременности.

Случаи гипотиреоза зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроат во время беременности.

Синдром отмены (в частности, беспокойство, раздражительность, повышенная возбудимость, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезия, нарушения тонуса мышц, тремор, судороги и расстройство приёма пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в течение третьего триместра беременности.

4. Фертильность

Были зарегистрированы случаи аменореи, поликистоза яичников и увеличения уровня тестостерона у женщин, применявших вальпроат. Прием вальпроата также может ослаблять фертильность у мужчин.

Описанные клинические случаи показывают, что нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

Грудное вскармливание

Выделение вальпроата натрия в грудное молоко низкое. Однако, в связи с данными о снижении вербальных способностей у детей, подвергшихся экспозиции вальпроатом натрия во внутриутробном состоянии (см. выше), необходимо посоветовать больным, что кормить грудью нежелательно.

Побочное действие

Врожденные, наследственные и генетические заболевания (см. Беременность и грудное вскармливание)

Частота	Появление побочных эффектов
часто:	у 1–10 больных из 100
иногда:	менее, чем у 1 больного из 100
редко:	менее, чем у 1 больного из 1 000
очень редко:	менее, чем у 1 больного из 10 000
в отдельных случаях:	еще реже

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбоцитопения (см. Особые указания и предосторожности применения).

Иногда: панцитопения, лейкопения.

Редко: угнетение функции костного мозга (в том числе истинная эритроцитарная аплазия), агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

Описаны отдельные случаи снижения уровня фибриногена и увеличения времени кровотечения, обычно не имеющих клинических последствий особенно при использовании высоких доз препарата. Вальпроат оказывает ингибирующий эффект на вторую фазу агрегации тромбоцитов.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор, сонливость, судороги, ухудшение памяти, головная боль, нистагм, головокружение (при внутривенных инъекциях может возникнуть головокружение, которое обычно, проходит в течение нескольких минут).

Иногда: кома, сонливость, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия.

Редко: обратимая деменция, связанная с обратимой мозговой атрофией, когнитивные расстройства.

Ступор и летаргия иногда приводят к переходящей коме /энцефалопатии; эти случаи были изолированными или связанными с учащением приступов конвульсий на фоне вальпроата, их частота снижалась по прекращении лечения или после снижения дозы. Такие состояния возникали чаще всего при комбинированном лечении (особенно, в комбинации с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого повышения дозы вальпроата.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: тугоухость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Иногда: плевральный выпот.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, гингивальные заболевания (в основном гиперплазия десен), стоматит, боли в желудке, диарея, возникающие в начале лечения и обычно, проходящие через несколько дней, не требуя отмены препарата.

Иногда: панкреатит, иногда со смертельным исходом (см. Особые указания и предосторожности применения).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Иногда: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони, но механизм действия препарата при таком состоянии остается невыясненным.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенная чувствительность, временное и/или дозозависимое выпадение волос, повреждение ногтей и ногтевого ложа

Иногда: отек Квинке, сыпь, изменение текстуры, цвета волос, изменение скорости роста волос.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Иногда: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительном лечении препаратом. Механизм, посредством которого препарат влияет на метаболизм костной ткани, не выявлен.

Редко: системная красная волчанка (см. Особые указания и предосторожности применения), рабдомиолиз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипонатриемия, увеличение массы тела.

*Увеличение массы тела следует тщательно мониторировать, поскольку это является фактором риска при синдроме поликистозных яичников.

Редко: гипераммониемия (см. Особые указания и предосторожности применения), ожирение.

Возможны случаи изолированной и умеренной гипераммониемии, не сопровождающиеся изменениями со стороны показателей функции печени; отмены препарата не требуется. Вместе с тем, известны случаи гипераммониемии, протекающей с неврологическими симптомами (вплоть до комы) и требующей проведения дополнительных анализов (см. Особые указания и предосторожности применения).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Редко: миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Иногда: синдром несоответствующей секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, облысение по мужскому типу и / или повышение уровня андрогенов).

Редко: гипотиреоз (см. Беременность и грудное вскармливание).

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечение (см. Особые указания и предосторожности применения и Беременность и грудное вскармливание)

Иногда: васкулит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Иногда: понижение температуры тела, периферический отек в нетяжелой форме.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Редко: снижение факторов свертываемости крови (как минимум, одного), искажение результатов коагуляционных тестов (таких, как удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, удлинение МНО), дефицит витамина Н, дефицит биотинидазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повреждение печени (см. Особые указания и предосторожности применения).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея.

Иногда: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников.

Нарушения психики

Часто: Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, беспокойство, нарушение внимания.

Редко: аномальное поведение, психомоторная гиперактивность, нарушение обучаемости.

Данные нарушения наблюдаются преимущественно в педиатрической популяции.

Передозировка

Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!

Клиническая картина тяжёлого острого отравления, обычно, включает кому с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, гипотензией и сердечной недостаточностью / циркуляторным шоком.

Обычно, прогноз передозировки благоприятный, однако, известны несколько случаев летального исхода.

При очень высоких уровнях препарата в плазме зарегистрированы случаи судорожных припадков. Описано несколько случаев внутричерепной гипертензии, связанной с отёком мозга.

При передозировке возможно развитие гипернатриемии в связи с наличием натрия в лекарственном препарате.

Лечение, проводимое в стационаре: промывание желудка в случае необходимости, поддержание эффективного диуреза, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжёлых случаях, необходимо проведение гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Ставьте в известность своего лечащего врача обо всех лекарствах, которые принимаете совместно с Депакином (в том числе отпускаемых без рецепта), даже если это происходит от случая к случаю. В ходе лечения дети должны избегать приема лекарств, содержащих аспирин.

Одновременное применение препаратов, способных спровоцировать развитие судорог, и препаратов, снижающих судорожный порог, должно быть принято во внимание и не рекомендовано, либо противопоказано, в зависимости от степени потенциальной опасности. К таким препаратам относится большинство антидепрессантов (трициклические антидепрессанты, ингибиторы селективного поглощения серотонина), нейролептики (фенотиазины и бутирофеноны), мефлохин (см. ниже), бупропион и трамадол.

Комбинации, противопоказанные для назначения (см. Противопоказания)

Мефлохин

Опасность развития эпилептических приступов у больных эпилепсией в связи с усилением метаболизма вальпроевой кислоты и конвульсивным эффектом мефлохина.

Зверобой

Опасность снижения плазменных концентраций и эффективности этого противосудорожного средства.

Комбинации, которые не рекомендуются (см. Особые указания и предосторожности применения)

Ламотриджин

Вальпроат снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает период его полураспада почти в два раза. Такое взаимодействие может привести к повышению токсичности ламотриджина, в частности, вызвать тяжелые кожные реакции. Поэтому, при совместном приеме рекомендуется тщательный клинический контроль и корректировка дозы (дозу ламотриджина необходимо уменьшить).

Комбинации, требующие принятия мер предосторожности

Азтреонам

Риск судорог из-за снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Необходим клинический мониторинг, и, возможно, корректировка дозы противосудорожного препарата во время лечения с противомикробным средством, а также после его отмены.

Карбапенемы, монобактамы: меропенем, панипенем, и, по экстраполяции, азтреонам, имипенем

Перед применением препарата Депакин Хроно сообщите врачу, если вы принимаете антибиотик для лечения бактериальных инфекций (карбапенем).

При совместном приёме с карбапенемами наблюдается снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови на 60-100% в течение 2-х дней. Поскольку данное снижение плазменной концентрации вальпроевой кислоты развивается очень быстро и не поддается контролю, следует избегать назначения карбапенема пациентам со стабильным состоянием и купированными приступами. В случае, если совместного применения с данной группой антибиотиков не удастся избежать, пациенту должен быть обеспечен тщательный контроль уровня вальпроевой кислоты в крови.

Зидовудин

При совместном приеме наблюдается повышение концентрации зидовудина в плазме, ведущее к повышению токсичности зидовудина.

Карбамазепин

Повышение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки, а также снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты в результате стимуляции карбамазепином печёночного метаболизма.

Рекомендовано клиническое наблюдение, определение плазменных концентраций и корректирование доз противосудорожных препаратов.

Фелбамат

Вальпроевая кислота снижает клиренс фелбамата на 16%. С другой стороны, совместный прием фелбамата и вальпроата снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22% - 50%, и, следовательно, увеличивает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. В связи с этим доза вальпроата должна тщательно мониторироваться.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению уровня руфинамида в плазме. Данное увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты. Меры предосторожности должны быть предприняты в частности у детей, так как этот эффект чаще встречается в этой популяции.

Фенобарбитал, примидон

Чаще всего повышение плазменных концентраций фенобарбитала и примидона с симптомами передозировки наблюдается у детей. Кроме этого, снижение плазменной концентрации вальпроевой кислоты, связанное с усилением её печёночного метаболизма под влиянием фенобарбитала или примидона.

Рекомендован клинический мониторинг в течение первых 15 дней комбинированного лечения с незамедлительным снижением дозы фенобарбитала или примидона при появлении признаков седативного эффекта; мониторинг плазменных концентраций обоих противоэпилептических препаратов.

Фенитоин (и, предположительно, фосфенитоин)

Плазменные концентрации фенитоина изменяются. Кроме того, риск снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты в результате усиления фенитоином её печёночного метаболизма.

Рекомендуется клинический мониторинг, определение плазменных концентраций и, возможно, корректирование доз обоих противоэпилептических препаратов.

Уровень вальпроевой кислоты в сыворотке может увеличиваться в случае совместного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Вследствие этого, пациентов, принимающих какой-либо из этих двух препаратов, необходимо тщательно мониторировать на наличие признаков и симптомов гипераммониемии.

Топирамат

Опасность развития гипераммониемии или энцефалопатии, связываемых, обычно, с вальпроатом, когда он назначается одновременно с топираматом.

Рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг в начале лечения, а также при развитии симптомов, позволяющих заподозрить вышеуказанные состояния.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Нимодипин (для перорального, и, предположительно, парентерального введения)

Повышение плазменных концентраций нимодипина ведёт к усилению гипотензивного эффекта (вальпроевая кислота подавляет его метаболизм).

Прочие формы взаимодействия

Пероральные контрацептивы

Вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом, и поэтому не снижает эффективности гестопрогестагенов у женщин, применяющих гормональные средства контрацепции.

Литий

Вальпроат не оказывает влияния на сывороточные уровни лития.

Аспирин

При совместном приеме уровень вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличен.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме с непрямыми антикоагулянтами (антивитаминами К) необходим тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Уровень вальпроевой кислоты в сыворотке может быть повышен в результате снижения печеночного метаболизма.

Рифампицин

Рифампицин снижает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта. Поэтому при совместном приеме может потребоваться корректировка дозы вальпроата.

Кветиапин

Совместное применение вальпроата и кветиапина может увеличить риск развития нейтропении / лейкопении.

Ингибиторы протеазы

Ингибиторы протеазы, такие как лопинавир, ритонавир снижают уровень вальпроата в плазме при совместном приеме.

Холестирамин

Холестирамин может приводить к уменьшению уровня вальпроата в плазме при совместном приеме.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Депакин Хроно, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 300 мг. 50 таблеток в полипропиленовом флаконе с полиэтиленовой пробкой с влагопоглотителем. По 2 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Депакин Хроно, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 500 мг. По 30 таблеток в полипропиленовый флакон, закрывающийся полиэтиленовой пробкой с влагопоглотителем. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре ниже 25°C в защищенном от влаги месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Серия, дата производства и срок годности указываются на дне флакона по техническим причинам.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Санofi Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Winthrop Industrie, France)

Юридический адрес:

82, avenue Raspail

94250 GENTILLY Cedex

ФРАНЦИЯ

Место производства:

1, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 CARBON BLANC Cedex
ФРАНЦИЯ