

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Депакин® энтерик 300

Регистрационный номер: П №013995/01.

Торговое название препарата: Депакин® энтерик 300.

Международное непатентованное название: вальпрасвая кислота.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Состав

В 1 таблетке, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, содержится:

ядро:

действующее вещество: вальпрат натрия – 300 мг;

вспомогательные вещества: повидон К-90 (поливидон К-90) – 8 мг, кальция силиката гидрат - 15 мг, тальк – 9 мг, магния стеарат – 3 мг;

оболочка:

метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:1) – прибл. 19,63 мг, тальк – прибл. 19,63 мг, Опаспрай белый* (типа K1-7000) – прибл. 17,79, цефалацефат (целлюлозы ацетатфталат) – прибл. 23,22 мг, диэтилфталат – прибл. 9,73 мг.

* - Опаспрай белый: титана диоксид – 17,50 мг, гипролоза – 0,29 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код ATХ: N03AG01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность при различных формах эпилепсии.

11.08.2016
А.Н.Б. А.Н.Б.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ergicическую систему: повышает содержание гамма-аминомаслянной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-ergicическую передачу.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%.

Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций составляет 50-100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при концентрациях вальпроевой кислоты выше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации вальпроевой кислоты выше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приеме препарата равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Связь с белками плазмы крови вальпроевой кислоты (примущественно с альбумином) высокая (90-95%), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печечной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %.

При гипопротинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в liquor составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии

8.08.2016
Дарья

достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитокрома Р450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.

Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12.7 мл/мин

Период полувыведения составляет 15-17 часов. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а период полувыведения уменьшается; степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Период полувыведения у детей старше 2-х месячного возраста близок к таковому у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени период полувыведения вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение периода полувыведения до 30 часов.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в третьем триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных

8.08.16
8.08.16

концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Показания к применению

У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических, синдрома Ленnoxса-Гасто;
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

У детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, агонических, синдрома Ленnoxса-Гасто;
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата.
- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников.
- Тяжёлые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента.
- Тяжёлые нарушения функции печени или поджелудочной железы.
- Печеночная порfirия.

28.09.16
08.08.2016
 4

- Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
- Комбинация с мефлохином.
- Комбинация со зверобоем продырявленным.
- Детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью

- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе.
- При беременности.
- При врожденных ферментопатиях.
- При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).
- При почечной недостаточности (требуется коррекция доз).
- При гипопротейнемии.
- У пациентов, принимающих несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени).
- При одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные приступы или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных приступов).
- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (MAO), антидепрессантов,ベンзодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).
- При одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, эндовудина, фелbamата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, шиметидина, эритромицина, карбапенемов, рифамицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови; возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты; подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты).

7.8
8.08.16
Дар

- При одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты)

Беременность и период грудного вскармливания

Фертильность

У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. раздел «Побочное действие»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперанддрогения), возможно снижение fertильности у женщин (см. раздел «Побочное действие»).

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Депакин® энтерик 300 во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, наблюдались пороки развития первичной трубки; черепно-лицевые деформации, пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; гипоспадия; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 % – 13,29 %). Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного эффекта.

28.07.16
8.08.16
Cher

Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше, по сравнению с монотерапией фенитоином, приблизительно в 2,3 раза выше, по сравнению с монотерапией карbamазепином или фенобарбиталом, и приблизительно в 3,7 раза выше, по сравнению с монотерапией ламотриджином.

Имеющиеся данные предполагают существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (в частности, снижения верbalного IQ) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности, по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышезложенным, препарат Депакин® Энтерик 300 не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противозептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Энтерик 300 или

98.08.16
8.08.16
Хан

возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая Депакин® энтерик 300, планирует беременность.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® энтерик 300.

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина с эпилепсией планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® энтерик 300 все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в наименьшей эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубы до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки).

Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубы или других пороков развития плода, включающую подробное ультразвуковое исследование.

Rиск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофibrиногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина K, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими лечение препаратами

28.08.16
8.08.16 8


вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагулационные тесты (определять количество тромбонитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

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

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности, появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, трепора, судорог и затруднений при вскармливании).

Период грудного вскармливания

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® сироп, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Способ применения и дозы

Данная лекарственная форма не рекомендуется для детей до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании). Детям до 11 лет предпочтительно применять лекарственную форму - сироп для приема внутрь.

Депакин® Энтерик 300 предназначен для приема внутрь предпочтительно во время приема пищи.

Дозу следует подбирать с учетом возраста и массы тела пациента.

При монотерапии начальная суточная доза для взрослых и детей составляет обычно 5-10 мг/кг, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 дней до достижения дозы с оптимальным эффектом.

11.07.16
8.08.16
Алехина
9

Средняя суточная доза:

- для детей 6-14 лет (масса тела 25-40 кг) - 30 мг/кг массы тела (600-1200 мг);
- для подростков 14-18 лет (масса тела 40-60 кг) - 25 мг/кг массы тела (1000-1500 мг);
- для взрослых (масса тела от 60 кг и выше) - 20 мг/кг массы тела (1200-2100 мг).

Суточную дозу рекомендуется разделить на 2-3 приема.

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, и развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® энтерик 300 следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

У пациентов с почечной недостаточностью и или гипопротосинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и связанной с белками плазмы крови фракции вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Побочное действие

Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто $\geq 10\%$; часто

28.08.16

8.08.16 10

> 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1%; редко ≥ 0,01 % и < 0,1%; очень редко < 0,01%; частота неизвестна (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

Тератогенный риск (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбодистония (см. раздел «Особые указания»).

Нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения.

Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее.

После отмены препарата картина крови возвращается к норме.

Редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [международного нормализованного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»).

Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников).

Редко: дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: трепор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение, которое может возникать через несколько минут после внутривенной инъекции и исчезать ~~спонтанно~~ в течение нескольких минут.

Нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия,

8.08.16

парестезия.

Редко: обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства.

Частота неизвестна: седация.

*Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: обратимая и необратимая глухота.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрине, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии.

Нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»).

Частота неизвестна: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони, (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата и глюкозы.

8.58.16
A. A. S.

аминоциклот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая адрогенную алопецию на фоне развивающихся гиперандрогенов, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развивающегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»).

Нечасто: англоневротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]), гирсутизм, акне.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен.

Редко: системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).

Нарушения со стороны эндокринной системы

Нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови).

Редко: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипонатриемия (могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функций печени, которые могут не требовать прекращения лечения). Также сообщалось о возникновении гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики

(например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Доброположественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы)

Редко: миелодистпластический синдром.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нечасто: васкулит.

Общие расстройства и изменения в месте введения

Нечасто: гипотермия, истощение периферические отеки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях - со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников.

Частото неизвестна: нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея.

Нарушения психики

Часто: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами).

Редко: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой).

*Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

11.7
28.05.16

9.08.16

Дар

Передозировка

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлекссией, мнозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком.

Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных приступов при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение передозировки

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе, его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы, поддержание эффективного диуреза, проведение симптоматической терапии. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперfusion.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция

8.08.16
Олег

доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карbamазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает

66.9

16.6

8.08.16

Chen

период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэpileптические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карbamазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Фелбамат

При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

16.9.
28.07.16
8.08.16
Олея

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (пиперацил, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

С топираматом

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие одновременно эти два препарата, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

23.02.16
2.08.16
Cher

С кетиапином

Одновременное применение вальпроевой кислоты и кетиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

С эстроген-прогестогенными препаратами

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные способы контрацепции.

С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

С клоназепамом

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсанского статуса.

С гемолитоцитарными лекарственными средствами

При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания

Перед началом применения препарата Депакин® энтерик 300 и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении под кожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько противозиленептических препаратов; дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противозиленептической терапии.

Симптомы, подозрительные на поражение печени

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, лентаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании

16.08.16
Dey

с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® энтерик 300. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности лечения.

Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови применение валпроевой кислоты должно быть прекращено, и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты. (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен.

Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® энтерик 300, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а, в случае их

8.08.16
Деби

возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины

При применении препарата у женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательно оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Денакап®, которые могут приниматься детьми младше трехлетнего возраста)

У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, слухи цитолита), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемин (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® энтерик 300 нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнять с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять надлежащие меры для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальmitоилтрансферазы (КПТ) типа II

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® энтерик 300 с бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, по 300 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Ал. 10 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом месте при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи Винтроп Индустрис, Франция.

Производитель

1) Санофи Винтроп Индустрис, Франция.

Sanofi Winthrop Industrie, France.

1, rue de la Vierge, Ambares et Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex, France.

2) Санофи-Авентис С.А., Испания.

Sanofi-Aventis S.A., Spain.

Ctra C35 La Batlloria a Hostalric, km 63,09, 17404, Riells i Viabrea (Girona), Spain.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

28.08.16

08.08.16

Андрей