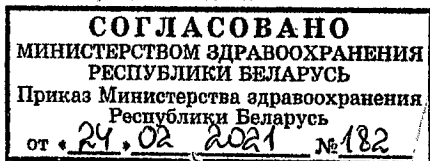


▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к пациентам с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

НД РБ



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для пациентов)
по медицинскому применению препарата
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™
(DEPAKINE® CHRONOSPHERE™)

6416 - 2017

Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш, прежде чем начать приём препарата. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом.

Этот препарат предназначен для Вас. Не следует передавать его другим людям. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.

Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобится прочитать его ещё раз.

Торговое название препарата: Депакин® Хроносфера™ / Depakine® Chronosphere™.

Международное непатентованное название: вальпроевая кислота / valproic acid.

Лекарственная форма: гранулы пролонгированного действия.

Состав

1 пакетик препарата содержит:

Активные вещества:

Депакин Хроносфера 100 мг:

натрия вальпроат 66,66 мг
вальпроевая кислота 29,03 мг
в форме натрия вальпроата 100 мг;

Депакин Хроносфера 250 мг:

натрия вальпроат 166,76 мг
вальпроевая кислота 72,61 мг
в форме натрия вальпроата 250 мг;

Депакин Хроносфера 500 мг:

натрия вальпроат 333,3 мг
вальпроевая кислота 145,14 мг
в форме натрия вальпроата 500 мг;

Вспомогательные вещества: парафин твердый (E 905c), глицерола дибегенат (E 471), кремния диоксид коллоидный гидратированный (E 551).

Данное лекарственное средство содержит натрий.

Описание

Пакетики, содержащие легко сыпучие без образования агломератов воскообразные микрогранулы почти белого или слегка желтоватого цвета.

Фармакотерапевтические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противосудорожные средства. Производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01.

Фармакодинамика

Вальпроат осуществляет действие преимущественно на центральную нервную систему. Его антиконвульсантные свойства действуют в отношении различных типов судорог у животных и эпилепсий человека.

Экспериментальные и клинические исследования вальпроата указали на два типа механизмов противосудорожного действия.

Первый – прямой фармакологический эффект, связанный с концентрациями вальпроата в плазме и мозге.

Второй кажется непрямым и, вероятно, связан с метаболитами вальпроата, остающимися в мозге, или с модификациями нейротрансмиттеров или прямым действием на мембрану. Наиболее широко признанная гипотеза связана с гамма-аминомасляной кислотой, уровень которой повышается после введения вальпроата.

Вальпроат снижает продолжительность промежуточной фазы сна с одновременным увеличением медленно-волнового сна.

Фармакокинетика

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

Биодоступность вальпроата в крови при пероральном применении близка к 100%.

Объем распределения преимущественно ограничен кровью и быстроменяющейся внеклеточной жидкостью. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и в мозг. Концентрации вальпроата в цереброспинальной жидкости близки к его концентрациям в свободной фракции плазмы.

Перенос через плаценту (см. Беременность и лактация):

Вальпроат проникает через плацентарный барьер у животных и у людей:

- У животных вальпроат проникает через плаценту в той же степени, что и у людей.

- В нескольких публикациях оценивали концентрацию вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Концентрация вальпроата в сыворотке крови, взятой из пуповины, отражает концентрацию у плода и была примерно такой же или немного выше, чем у матерей.

Период полувыведения составляет 15 - 17 часов.

Для терапевтического эффекта необходима минимальная концентрация в сыворотке 40 – 50 мг/л, колеблющаяся в пределах 40 – 100 мг/л. В случае необходимости в более высоких плазменных концентрациях, следует взвешивать ожидаемую пользу с риском развития побочных реакций, в частности, дозозависимых. При уровнях свыше 150 мг/л требуется снижение дозы.

Устойчивая концентрация в плазме достигается быстро (3-4 дня).

Вальпроат хорошо связывается с белками плазмы; связывание с белками является дозозависимым и насыщаемым.

Основным метаболическим путем вальпроата является глюкуронизация (приблизительно 40%), главным образом через UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Вальпроат преимущественно выводится с мочой после метаболизма в ходе глюкуроновой конъюгации и бета - окисления.

Молекула вальпроата может диализироваться, однако, гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10 %).

Исходя из ограниченных данных литературы, примерно 20%-ое увеличение клиренса вальпроата у некоторых пациентов отмечалось при одновременном лечении вальпроатом и эстроген-содержащими препаратами, что может привести к снижению уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Отмечена межличностная изменчивость. Недостаточно данных для установления надежной связи ФК-ФД, возникающей в результате этого фармакокинетического взаимодействия.

Вальпроат не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроат не повышает ни собственной деградации, ни деградации других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и пероральные антикоагулянты.

По сравнению с формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, в эквивалентных дозах Депакин Хроносфера характеризуется следующим:

BY P I L _v1-07.2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ 2
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- отсутствием времени задержки всасывания;
- продленной абсорбцией;
- аналогичной биодоступностью;
- максимальные уровни препарата в плазме достигаются примерно через 7 часов после приема внутрь;
- пик полной концентрации в плазме и концентрации свободного вещества ($C_{\text{макс}}$) ниже (снижение в $C_{\text{макс}}$ составляет около 25%, но с относительно стабильной фазой плато от 4 до 14 часов после приема); в качестве результата этих урезанных пиков концентрации вальпроевой кислоты более регулярны и обладают более гомогенным распределением в течение суток: после применения дважды в сутки одной и той же дозы, размер флуктуаций концентраций в плазме уменьшается наполовину;
- более линейной корреляцией между дозами и концентрацией в плазме (общей и свободного вещества).
- на фармакокинетический профиль не влияет прием пищи.

Данные доклинической безопасности

Исследования на животных показали, что воздействие вальпроата *in utero* приводит к физическим и функциональным нарушениям в слуховых системах у крыс и мышей.

In vitro вальпроат не был мутагенным в бактериальных тестах или в анализах генных мутаций клеток лимфомы мышей и не индуцировал активность восстановления ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс. Однако *in vivo* были получены противоречивые результаты при тератогенных дозах в зависимости от пути введения. После перорального введения, преобладающего пути приема у человека, вальпроат не вызывал ни хромосомных aberrаций в костном мозге крыс, ни доминантных летальных мутаций у мышей. Внутривентрикулярная инъекция вальпроата усиливала разрывы нитей ДНК и хромосомные aberrации у грызунов. Кроме того, в опубликованных исследованиях сообщалось об увеличении сестринского хроматидного обмена у пациентов с эпилепсией, принимавших вальпроат, по сравнению со здоровыми субъектами, не принимавшими препарат. Однако противоречивые результаты были получены при сравнении данных для пациентов с эпилепсией, получавших вальпроат, с данными для пациентов с эпилепсией, не получавших лечение. Клиническое значение этих выводов о ДНК/хромосомах неизвестно.

Доклинические данные из традиционных исследований канцерогенности не показывают особого риска для людей.

Токсическое действие на репродуктивную функцию

Вальпроат оказывал тератогенные эффекты (пороки развития многих систем органов) у мышей, крыс и кроликов.

Расстройства поведения были зарегистрированы у потомства первого поколения у мышей и крыс после воздействия *in utero*. У мышей определенные поведенческие изменения также наблюдались во 2-м и 3-м поколениях, хотя и менее выраженные в 3-м поколении, после воздействия *in utero* для первого поколения при тератогенных дозах вальпроата. Основные механизмы и клиническая значимость этих результатов неизвестны.

Показания к применению

У взрослых:

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 и синдрома Леннокса-Гасто;

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

Лечение маниакальных эпизодов при биполярных аффективных расстройствах у пациентов, у которых терапия препаратами лития не дала положительного эффекта, а также у пациентов с непереносимостью препаратов лития. Для пациентов, которые ответили на лечение острого маниакального эпизода вальпроатом, имеет смысл рассмотреть продление терапии препаратом.

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;
- профилактика рецидивов приступов, соответствующих критериям сложных фебрильных судорог, после одного или нескольких приступов лихорадки при отсутствии эффективности терапии бензодиазепинами.

Дозировка и способ применения

Девочки, женщины детородного возраста и беременные женщины

Депакин Хроносфера должен назначаться и контролироваться врачом-специалистом в области лечения эпилепсии или биполярного расстройства. Вальпроат не должен применяться девочками и женщинами детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости (см. Противопоказания, Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).

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

Депакин Хроносфера представляет собой форму замедленного высвобождения действующего вещества группы препаратов Депакин, которая приводит к снижению максимальных концентраций действующего вещества в плазме и обеспечивает более равномерные концентрации в течение суток.

Среди пероральных лекарственных форм сироп и гранулы пролонгированного действия являются более подходящими для применения у детей младше 11 лет.

Дозировка:

Начальная суточная доза составляет обычно 10 – 15 мг/кг, затем ее повышают до достижения оптимальной дозы (см. Начало лечения).

Средняя суточная доза составляет 20 – 30 мг/кг. Однако, если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить, при тщательном контроле пациента.

Для детей обычная доза составляет 30 мг/кг в сутки.

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

Для взрослых обычная доза составляет 20-30 мг/кг в сутки.

У пожилых пациентов дозу следует устанавливать в соответствии с клиническим состоянием.

Суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента; однако, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату.

Индивидуальная доза должна подбираться лечащим врачом.

Вальпроат назначается и отпускается в соответствии с Программой Предотвращения Беременности (см. ППБ Особые предупреждения и предосторожности применения).

В исключительных случаях, когда вальпроат является единственным вариантом лечения во время беременности у женщин с эпилепсией, Депакин Хроносфера предпочтительно назначать в виде монотерапии и в минимальной эффективной дозе и, если это возможно, в виде препарата с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточную дозу препаратов с непролонгированным высвобождением следует разделить как минимум на два приёма (см. Беременность и лактация).

Эстроген-содержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Однако эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и к потенциальному снижению эффективности вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Следует рассмотреть возможность мониторинга уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Не установлена четкая корреляция между суточной дозой, концентрацией препарата в сыворотке и терапевтическим эффектом: дозу следует устанавливать прежде всего на основе клинического ответа. Определение уровня вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на побочные эффекты. Диапазон терапевтической эффективности обычно составляет 40 – 100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л).

Способ применения:

Внутрь.

Пакетики Депакин Хроносфера 100 мг применяются только у детей и младенцев.

Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время приема пищи.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Препарат Депакин Хроносфера должен применяться насыпанным на поверхность мягкой пищи или напитка, холодных или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.).

Препарат Депакин Хроносфера нельзя применять с горячими пищей или напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.).

Препарат Депакин Хроносфера нельзя насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут забить отверстие соски.

Если Депакин Хроносфера принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стеклу.

Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для приема позже.

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

Начало лечения:

При замене формы немедленного высвобождения или замедленного высвобождения вальпроата, которая обеспечивала контроль заболевания, на Депакин Хроносфера, рекомендуется сохранять суточную дозу.

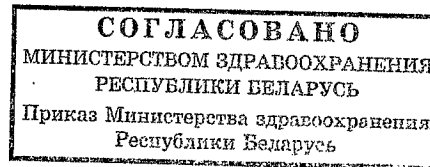
Для пациентов, принимавших ранее другие противоэпилептические средства, замену

6416 - 2017

их Депакином Хроносфера следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы вальпроата примерно в течение 2 недель. При этом в зависимости от состояния пациента, уменьшается доза предыдущего препарата.

Для пациентов, не принимающих другие противоэпилептические препараты, дозы следует увеличивать через 2-3 дня с тем, чтобы достичь оптимальной дозы примерно в течение недели.

При необходимости комбинации с другими антиэпилептическими средствами, их следует вводить постепенно (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).



Противопоказания

- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- случаи тяжёлого гепатита в личном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванные лекарственными препаратами;
- повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата в анамнезе;
- печеночная порфирия;
- комбинация со зверобоем (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами);
- Пациенты с диагностированными митохондриальными заболеваниями, вызванными мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG; например, синдром Альперса-Гуттенлохера) и дети младше двух лет с подозрением на наличие POLG-ассоциированного заболевания.
- Пациенты, имеющие нарушения цикла образования мочевины.
- При беременности для лечения эпилепсии, за исключением ситуаций, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).
- При беременности для лечения биполярного расстройства (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).
- У женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).

Особые предупреждения и предосторожности применения

Особые предупреждения

Программа Предотвращения Беременности

Программа Предотвращения Беременности согласовывается Национальным уполномоченным органом.

Вальпроат обладает высоким тератогенным потенциалом, и дети, подвергшиеся воздействию вальпроата внутриутробно, имеют высокий риск развития врожденных пороков развития и нарушений умственного и физического развития (см. Беременность и лактация).

Депакин Хроносфера противопоказан в следующих ситуациях:

- При беременности для лечения эпилепсии, за исключением ситуаций, когда нет подходящего альтернативного лечения (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).
- При беременности для лечения биполярного расстройства (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).
- У женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).

6416 - 2017
Условия Программы Предотвращения Беременности:

Врач, назначающий препарат, должен обеспечить следующее:

- Индивидуальные обстоятельства оцениваются в каждом случае и обсуждаются с пациенткой. Это должно гарантировать участие пациентки и понимание терапевтических возможностей вместе с рисками и мерами, необходимыми для снижения рисков.
 - Возможность наступления беременности оценивается у всех пациентов женского пола.
 - Пациентка понимает и осознаёт риски возникновения врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, включая серьезность этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов.
 - Пациентка понимает необходимость проведения тестирования на беременность до начала лечения и во время лечения, по мере необходимости.
 - Пациентка проконсультирована о методах контрацепции, и она согласна применять эффективные методы контрацепции без перерывов в течение всего периода лечения вальпроатами (см. подраздел *Контрацепция* этого раздела).
 - Пациентка понимает необходимость регулярной (как минимум один раз в год) оценки лечения врачом, имеющим опыт в лечении эпилепсии.
 - Пациентка понимает необходимость консультации со своим врачом, до планирования беременности, чтобы обеспечить своевременное обсуждение и переход на альтернативные варианты лечения до зачатия, и до прекращения использования контрацепции.
 - Пациентка понимает необходимость срочной консультации со своим врачом в случае наступления беременности.
 - Пациентка получила «Брошюру Пациента».
 - Пациентка признает, что понимает опасность и необходимые меры предосторожности, связанные с применением вальпроатов (Ежегодно заполняемая форма ознакомления с рисками).
- Эти условия касаются также женщин, которые в настоящее время сексуально неактивны, только если врач не сочтет, что существуют веские причины, указывающие на отсутствие риска наступления беременности.

Фармацевт или другой специалист в области здравоохранения должен обеспечить следующее:

- Карта пациента предоставляется в каждом случае при назначении или отпуске вальпроата по рецепту, и пациенты понимают ее содержание.
- Пациентам рекомендуется не прекращать лечение вальпроатами и немедленно обратиться к врачу в случае планируемой или подозреваемой беременности.

Девочки:

- Врачи, назначающие препарат, должны убедиться, что родители / законные представители девочек понимают необходимость обращения к врачу, как только у девочки, принимающей вальпроаты, произошла первая менструация.
- Врач должен обеспечить, чтобы родители / законные представители девочки, у которой произошла первая менструация, получили исчерпывающую информацию о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая степень выраженности этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатами.
- У пациенток, у которых наступила первая менструация, врач должен ежегодно оценивать необходимость приема вальпроатов и рассматривать альтернативные методы лечения. Если прием вальпроатов является единственным подходящим методом лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных средств контрацепции, а также все другие условия программы по предупреждению беременности. Врачу необходимо приложить усилия для перевода девочек на

альтернативную терапию до достижения ими совершеннолетия.

Тест на беременность

Беременность должна быть исключена до начала лечения вальпроатом. Для предупреждения непреднамеренного применения при беременности, лечение вальпроатами не следует начинать у женщин детородного возраста, без получения отрицательного результата теста на беременность (тест на беременность на основании анализа плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл), подтвержденного врачом.

Контрацепция

Женщины детородного возраста, которым были назначены вальпроаты, должны применять эффективную контрацепцию без перерывов, в течение всего времени лечения вальпроатами. Этим пациенткам необходимо предоставлять всестороннюю информацию о предупреждении беременности, и направлять на консультации по контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Необходимо применять как минимум один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимые от пользователя формы, такие как внутриматочное устройство или имплантат) или два дополнительных метода контрацепции, включая барьерный метод. В каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства при обсуждении выбора метода контрацепции с участием пациентки, чтобы убедиться в её вовлеченности и соблюдении выбранных мер. Даже если у нее аменорея, она должна следовать всем советам по эффективной контрацепции.

Эстроген-содержащие препараты

Совместное применение с эстроген-содержащими препаратами, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, может привести к снижению эффективности вальпроата (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступов) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Тем не менее вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов. Рассмотрите возможность мониторинга уровня вальпроата в сыворотке (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Ежегодная оценка лечения врачом

Врачу следует как минимум один раз в год проверять, являются ли вальпроаты наиболее подходящим лечением для пациентки. Врач должен обсуждать ежегодно заполняемую Форму ознакомления с рисками, как в начале лечения, так и во время каждой ежегодной оценки лечения и убедиться, что пациентка поняла ее содержание.

Планирование беременности

Если женщина планирует беременность, врач, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен пересмотреть лечение вальпроатами и предложить альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции (см. Беременность и лактация). Если смена терапии невозможна, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков для ее будущего ребенка, связанных с приемом вальпроатов, чтобы помочь ей принять осознанное решение относительно планирования семьи.

В случае наступления беременности

Если женщина, применяющая вальпроаты, забеременела, ей необходимо немедленно обратиться к врачу с целью пересмотра схемы лечения вальпроатами и рассмотрения альтернативных методов лечения. Всех пациенток, у которых беременность наступила во время терапии вальпроатами, необходимо направлять на консультацию к врачу-генетику для оценки и консультирования в связи с беременностью (см. Беременность и лактация).

Образовательные материалы

Чтобы помочь медицинским работникам и пациентам избежать воздействия вальпроата

6416 - 2017

во время беременности, владелец регистрационного удостоверения предоставил учебные материалы, чтобы напомнить о предупреждениях и предоставить рекомендации относительно использования вальпроата у женщин детородного возраста и детали Программы Предупреждения Беременности. Брошюру пациента и Карту пациента следует предоставить всем женщинам детородного возраста, которые принимают вальпроат.

Форма ознакомления с рисками должна использоваться во время начала лечения и в ходе каждого ежегодного пересмотра лечения вальпроатами и должна быть заполнена и подписана специалистом и пациентом (или её законным представителем).

Усиление судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при использовании вальпроата у некоторых пациентов вместо облегчения симптомов частота и тяжесть судорог могут усиливаться (вплоть до эпилептического статуса) или могут появляться новые типы судорог. В случае усиления судорог пациенту рекомендуется немедленно обратиться к врачу (см. Побочные действия). Эти судороги следует отличить от тех, которые могут произойти из-за изменений в одновременно проводимом противоэпилептическом лечении или в связи с фармакокинетическими взаимодействиями (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами), в связи с токсичностью (заболевания печени или энцефалопатия) (см. Особые предупреждения и предосторожности применения, Побочные действия) или в связи с передозировкой.

Ввиду того, что в организме лекарственный препарат преобразуется в вальпроевую кислоту, его не следует комбинировать с другими лекарственными препаратами, подвергающимися такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например, вальпроат семинатрия, вальпромид).

Повреждения печени

Факторы риска:

В исключительных случаях сообщалось о серьезных повреждениях печени, иногда со смертельным исходом. Пациентами, наиболее подверженными этому риску, являются младенцы и дети в возрасте младше 3 лет, страдающие тяжелой формой эпилепсии и, в частности, связанной с повреждением головного мозга, умственной отсталостью и/или наследуемыми дегенеративными и дисметаболическими заболеваниями нервной системы. В возрасте старше 3 лет риск значительно снижается и постепенно уменьшается с возрастом.

В подавляющем большинстве случаев такое поражение печени наблюдалось в первые 6 месяцев лечения, обычно, между 2 и 12 неделями, и, как правило, во время противоэпилептической политерапии.

Симптомы

Клинические симптомы важны для ранней диагностики. В частности, следует обращать внимание на два типа симптомов, которые могут предшествовать развитию желтухи, особенно, у пациентов из группы риска (см. Факторы риска):

- во-первых, неспецифические симптомы, обычно возникающие внезапно, такие как астения, анорексия, вялость, сонливость, которые иногда связаны с повторяющейся рвотой и болью в животе.
- во-вторых, возобновление эпилептических припадков, несмотря на соблюдение режима лечения.

Следует предупреждать пациентов или его семью, если это ребенок, о необходимости незамедлительно сообщать о появлении любых таких симптомов врачу. Обследование, включая клинический осмотр и лабораторную оценку функций печени, должно быть проведено незамедлительно.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Выявление

До начала лечения и в течение его первых 6 месяцев необходимо периодически проверять функцию печени.

Среди стандартных исследований наиболее важны тесты, отражающие состояние белкового синтеза, в частности, уровень протромбина. 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 (также, в качестве меры предосторожности, прекратить лечение производными салицилата, если они принимались одновременно, так как их метаболизм осуществляется тем же путём).

Панкреатит:

В исключительно редких случаях отмечались тяжёлые формы панкреатита, которые в отдельных случаях приводили к летальному исходу. Эти случаи наблюдали независимо от возраста пациента и продолжительности лечения, хотя, по-видимому, маленькие дети подвергаются особому риску.

Панкреатит с неблагоприятным исходом отмечался обычно у маленьких детей, или у пациентов с тяжёлыми припадками, с неврологическими нарушениями или на фоне комплексной противосудорожной терапии.

Недостаточность функции печени при панкреатите повышает риск летального исхода. В случае возникновения острой боли в животе или таких симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта как тошнота, рвота и/или анорексия, целесообразно предположить диагноз панкреатита, и у пациентов с повышенным уровнем панкреатических ферментов лечение необходимо прекратить и предпринять необходимые альтернативные терапевтические меры.

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. Причины данного риска неизвестны, и имеющиеся данные не позволяют исключить связи повышенного риска с приемом вальпроата натрия.

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

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,

6416 - 2017

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

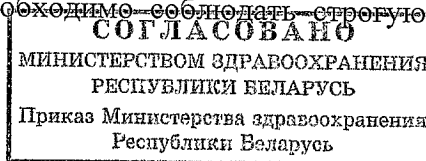
Когнитивные или экстрапирамидные расстройства

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства могут быть связаны с атрофией коры головного мозга, выявляемой с помощью методов визуализации. В связи с этим, такой вариант клинической картины можно спутать с деменцией или болезнью Паркинсона. Данные нарушения являются обратимыми после прекращения лечения (см. раздел Побочные действия).

Информация, связанная с содержанием натрия

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на пакетик 100 мг, т.е., по существу, «не содержит натрий».

Этот лекарственный препарат содержит 23 мг натрия на пакетик 250 мг и 46 мг натрия на пакетик 500 мг, что эквивалентно 1,2% и 2,3% соответственно от рекомендованной ВОЗ максимальной дневной дозы в 2 грамма у взрослых. Данную информацию следует принять во внимание пациентам, которым необходимо ~~соблюдать~~ ~~строгую~~ диету с низким содержанием натрия.



Меры предосторожности

Контроль функции печени

Необходимо проводить определение функции печени до начала лечения (см. Противопоказания) и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска (см. Особые предупреждения и предосторожности применения).

Следует подчеркнуть, что при лечении Депакином Хроносфера, как и другими противоэпилептическими препаратами, может наблюдаться небольшое, изолированное и временное повышение ферментов печени, особенно в начале лечения, при отсутствии каких-либо клинических симптомов.

В этом случае рекомендуется провести более полное лабораторное обследование (включающее определение уровня протромбина); в случае необходимости может быть рассмотрено изменение дозировки, и при необходимости следует повторить анализы.

Дети

Для детей моложе 3 лет рекомендуется применение вальпроата в монотерапии, но до начала лечения следует взвесить потенциальную пользу от лечения препаратом по отношению к риску развития заболеваний печени или панкреатита (см. Особые предупреждения и предосторожности применения).

Следует избегать комбинированного применения с производными салицилатов у детей из-за риска гепатотоксичности (см. Особые предупреждения и предосторожности применения) и риска кровотечения.

Гематологические тесты

Перед началом терапии или хирургической операции, затем через 15 дней и в конце лечения, в случае спонтанных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (количество клеток крови, включая число тромбоцитов,

время кровотечения и показатели свёртывания крови) (см. Побочные действия).

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности может возникнуть необходимость снижения дозы лекарственного препарата. Поскольку мониторинг концентрации вальпроата в плазме может вводить в заблуждение, дозировка должна быть скорректирована в соответствии с клиническим мониторингом

Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа

Пациенты с недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы II типа (СРТ-II) должны быть проинформированы о высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

При остром болевом абдоминальном синдроме и таких желудочно-кишечных симптомах, как тошнота, рвота и/или анорексия, необходимо уметь диагностировать панкреатит и, при повышенном уровне ферментов поджелудочной железы, отменить препарат, принимая альтернативные терапевтические меры.

Нарушения цикла образования мочевины

Натрия вальпроат противопоказан пациентам с дефицитом ферментов карбамидного цикла. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии, сопровождающейся ступором и/или комой.

Детям с анамнезом печёночных и желудочно-кишечных симптомов невыясненной этиологии (анорексия, рвота, острые случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроатом натрия должны быть проведены исследования метаболизма, особенно аммониемии натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

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

Увеличение веса

Пациента в начале лечения следует предупредить о риске прибавления в весе, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

Алкоголь

Не рекомендуется принимать алкоголь во время лечения вальпроатом.

Пациенты с сахарным диабетом: Лекарственный препарат выводится преимущественно через почки, частично в виде кетоновых тел, что может давать ложноположительный результат при анализе мочи на кетоновые тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Препараты зверобоя

Существует риск снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта.

<p align="center">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>
--

Не рекомендуемые комбинации

Ламотриджин

Вальпроат снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает период его полураспада почти в два раза. Такое взаимодействие повышает риск токсичности ламотриджина, в частности, повышает риск появления тяжелых кожных реакций (токсикодермальный некролиз). Поэтому, при совместном приеме рекомендуется тщательный клинический контроль и корректировка дозы (дозу ламотриджина необходимо уменьшить).

Карбапенемы: панипенем, меропенем, имипенем и другие

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

Комбинации, требующие особых предосторожностей

Ацетазоламид

Возможно развитие гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии. Необходим регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Азтреонам

Существует риск судорог из-за уменьшения концентрации вальпроевой кислоты в плазме.

Целесообразно проводить клинические наблюдения, анализ плазмы крови и, при необходимости, коррекцию дозы противосудорожного препарата во время лечения в комбинации с противомикробным средством и после его отмены.

Карбамазепин

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

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

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снизить 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, с возникновением риска передозировки. Целесообразно проводить клинические наблюдения, контроль лабораторных показателей и коррекцию дозы вальпроата при совместном применении с фелбаматом и после прекращения его приема.

Эстроген-содержащие препараты

Эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и, потенциально, к снижению эффективности вальпроата. Врачи должны контролировать клинический ответ (контроль приступа или контроль настроения) в начале приема или при прекращении использования эстроген-содержащих препаратов. Рассмотрите возможность мониторинга уровня вальпроата в плазме.

6416 - 2017
Вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом, и поэтому не снижает эффективности эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные средства контрацепции.

Нимодипин (перорально, и, по экстраполяции, парентерально)

Сопутствующее использование нимодипина и вальпроевой кислоты может повышать плазменные концентрации нимодипина на 50 %. В случае гипотензии необходимо снизить дозу нимодипина.

Фенобарбитал и, предположительно, примидон

Вальпроат повышает концентрацию фенобарбитала или примидона в сыворотке. Фенобарбитал снижает концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке в результате стимуляции печёночного метаболизма. Дозировки должны быть скорректированы в зависимости от клинического ответа и уровня в крови при совместном применении. Фенобарбитал может повысить концентрацию метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке. Возможно развитие гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии. Необходим регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Фенитоин и, предположительно, фосфенитоин

Вальпроат повышает концентрацию фенитоина в сыворотке. Фенитоин снижает концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке в результате стимуляции печёночного метаболизма. Дозировки должны быть скорректированы в зависимости от клинического ответа и уровня в крови при совместном применении. Фенитоин может повысить концентрацию метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке. Возможно развитие гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии. Необходим регулярный мониторинг клинических и лабораторных параметров.

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению уровня пропофола в крови. При совместном применении с вальпроатом, следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови, что может привести к снижению терапевтического эффекта и возникновению риска судорог. Поэтому, при совместном приеме может потребоваться корректировка дозы вальпроата. Целесообразно проводить клинические наблюдения, анализ плазмы крови и, при необходимости, коррекцию дозы противосудорожного препарата во время лечения в комбинации с рифампицином и после его отмены.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению уровня руфинамида в плазме, в частности у детей с массой тела менее 30кг. Данное увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты. У детей с массой тела менее 30кг суточная доза вальпроата после периода титрации не должна превышать 600мг.

Топирамат

Совместное применение вальпроата и топирамата ассоциировано с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг для распознавания вышеуказанных симптомов.

Зидовудин

При совместном приеме наблюдается повышение концентрации зидовудина в плазме, ведущее к повышению токсичности зидовудина. Риск увеличения побочных эффектов зидовудина, особенно гематологических. Рекомендуется клинический и лабораторный мониторинг; подсчёт клеток крови для диагностики возможной анемии в первые 2 месяца совместного применения.

6416 - 2017

Зонисамид

Возможно развитие гипераммониемии с повышенным риском энцефалопатии. Рекомендуются тщательный клинический и лабораторный мониторинг.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроата и обладает конвульсивным эффектом. Эпилептические приступы могут участиться в случае комбинированной терапии.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать концентрацию оланзапина в плазме.

Примидон

Вальпроат повышает концентрацию примидона в плазме, с появлением его побочных эффектов (таких, как седация). Рекомендуются клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, с корректировкой дозы, при необходимости.

Нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины

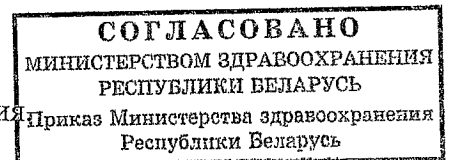
Вальпроат может потенцировать эффект различных психотропных веществ, таких, как нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины. Рекомендуются клинический мониторинг, дозировка должна быть скорректирована, при необходимости.

Непрямые антикоагулянты

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

Прочие формы взаимодействий**Литий**

Вальпроат не оказывает влияния на сывороточные уровни лития.

**Аспирин**

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

Циметидин, эритромицин

Уровень вальпроевой кислоты в сыворотке может быть повышен (в результате снижения печеночного метаболизма) при совместном использовании с циметидином или эритромицином.

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.

Беременность и лактация

Вальпроат противопоказан для лечения биполярного расстройства во время беременности. Вальпроат противопоказан для лечения эпилепсии во время беременности, за исключением случаев, когда отсутствует подходящая альтернатива лечения эпилепсии.

Вальпроат противопоказан для применения у женщин детородного возраста, если условия Программы Предотвращения Беременности не выполняются (см. Противопоказания и Особые указания и предосторожности применения).

Тератогенность и дефекты развития

Воздействие на беременность и риск, связанный с вальпроатом

Применение вальпроата как в монотерапии, так и в составе политерапии, включающей другие противосудорожные средства, часто связано с патологическими исходами беременности. Имеющиеся данные позволяют предположить, что противосудорожная политерапия, включающая вальпроат, может быть связана с большим риском врожденных пороков развития, чем при применении вальпроата в виде монотерапии. Было продемонстрировано, что вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей (см. Раздел Фармакокинетика). У животных тератогенные эффекты были продемонстрированы у мышей, крыс и кроликов (см. Раздел Данные доклинической безопасности).

Врожденные пороки развития

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. По имеющимся данным, количество зарегистрированных случаев незначительных и серьезных пороков развития увеличивается. К наиболее распространенным типам пороков развития относятся дефекты формирования нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелины губы и неба, краниостеноз, пороки сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (в том числе двусторонняя аплазия лучевых костей), а также другие аномалии, связанные с различными системами организма.

Воздействие вальпроата на плод в утробе матери может также привести к снижению / потере слуха из-за пороков развития уха и / или носа (вторичный эффект) и / или в результате прямого ототоксического действия. Случаи описывают как одностороннюю, так и двустороннюю глухоту или нарушения слуха. Исходы сообщались не для всех случаев. Когда исходы сообщались, в большинстве случаев проблема не была решена. Рекомендуются мониторинг признаков и симптомов ототоксичности.

Нарушения развития

Согласно имеющимся данным, воздействие вальпроата на плод в утробе матери может оказывать отрицательное влияние 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 развития этих эффектов не установлен, и вероятность риска не может быть исключена на протяжении всей беременности.

Исследования в группе 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 противосудорожных препаратов. Несмотря на то, что роль искажающих факторов

не может быть исключена, существуют доказательства, что у детей, подвергнутых воздействию вальпроата в период внутриутробного развития, снижение IQ может быть независимо от материнского IQ. Имеются ограниченные данные, касающиеся долгосрочных результатов.

Имеющиеся данные популяционного исследования показывают, что дети, подвергнутые воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с группой без воздействия препарата.

Имеющиеся данные из другого популяционного исследования показывают, что дети, подвергшиеся воздействию вальпроата в утробе матери, имеют повышенный риск развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) (примерно в 1,5 раза) по сравнению с группой без воздействия препарата.

Женщины детородного возраста

Вальпроат не должен применяться женщинами детородного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости. При отсутствии подходящего альтернативного лечения, лечение вальпроатом может быть начато, если условия Программы Предотвращения Беременности выполняются (см. Особые предупреждения и предосторожности применения), в частности:

- пациентка не беременна (тест на беременность на основании анализа плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, отрицательный в начале лечения и через равные промежутки времени во время лечения).
- пациентка использует по крайней мере 1 эффективный метод контрацепции.
- и пациентка проинформирована о рисках, связанных с применением вальпроата во время беременности.

В ходе лечения через регулярные промежутки времени (по меньшей мере ежегодно) необходимо проводить переоценку соотношения пользы и риска для женщин детородного возраста.

Эстроген-содержащие препараты

Вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Однако эстроген-содержащие препараты, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроата, что может привести к снижению концентрации вальпроата в сыворотке и, потенциально, к снижению эффективности вальпроата. (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Если женщина планирует беременность

При показании эпилепсия, если женщина планирует забеременеть, врач, имеющий опыт в лечении эпилепсии, должен переоценить терапию вальпроатом и рассмотреть альтернативные варианты лечения. Необходимо приложить все усилия для перехода к соответствующему альтернативному лечению до зачатия и до прекращения контрацепции (см. Особые предупреждения и предосторожности применения). Если смена терапии невозможна, женщина должна получить дополнительное консультирование относительно рисков воздействия вальпроата для будущего ребенка, чтобы способствовать принятию осознанного решения в отношении планирования семьи.

При показании биполярное расстройство, если женщина планирует забеременеть, следует обратиться к врачу, имеющему опыт в лечении биполярного расстройства. Лечение вальпроатом следует прекратить до зачатия и до прекращения контрацепции. При необходимости следует рассмотреть альтернативные варианты лечения.

Беременность

Вальпроат, как способ лечения биполярного расстройства, противопоказан при беременности. Вальпроат, как способ лечения эпилепсии, противопоказан при

беременности, за исключением случаев, когда отсутствует подходящее альтернативное лечение (см. Противопоказания, Особые предупреждения и предосторожности применения).

Если женщина, использующая вальпроат, забеременела, ей необходимо немедленно обратиться к врачу для рассмотрения альтернативных вариантов лечения. Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус с гипоксией у матери могут нести определенный риск смерти для матери и будущего ребенка.

Если, несмотря на известные риски вальпроата во время беременности и после тщательного рассмотрения альтернативного лечения, в исключительных обстоятельствах беременная женщина должна получать вальпроат при эпилепсии, то рекомендуется:

- Использовать минимальную эффективную суточную дозу препарата, которую следует разделить на несколько небольших доз для приема в течение дня. Предпочтительно использование формы выпуска пролонгированного действия по сравнению с другими формами выпуска, во избежание высоких пиков концентрации в плазме.

Всех пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направлять к врачу-генетику для оценки и консультирования в отношении беременности при приеме препарата. Необходимо проводить специализированный пренатальный мониторинг для выявления возможного возникновения дефектов формирования нервной трубки или других пороков развития. Прием фолиевой кислоты (5 мг в день) до беременности может снизить риск дефектов формирования нервной трубки, который может возникнуть при любой беременности. Однако не доказано, что это предотвращает врожденные дефекты или пороки развития, связанные с воздействием вальпроата.

Перед родами

Женщинам перед родами необходимо сделать коагулограмму, включающую, в частности, количество тромбоцитов, уровень фибриногена и время свертывания (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ).

Новорожденные

Единичные случаи геморрагического синдрома отмечались у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат натрия во время беременности. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногемией, и/или снижением других факторов свертывания крови, также сообщалось о случаях афибриногемии, возможно с фатальным исходом.

Однако, данный синдром необходимо отличать от снижения факторов витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов.

В случае использования вальпроата геморрагический синдром, по-видимому, не связан с дефицитом витамина К.

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 количества тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме, коагуляционные пробы и факторы свертывания крови.

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,

6416 - 2017

гиперкинезия, нарушения тонуса мышц, тремор, судороги и расстройство приёма пищи) могут возникнуть у новорожденных, матери которых принимали вальпроат в течение последнего триместра беременности.

Грудное вскармливание

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, от 1% до 10% от концентрации в сыворотке матери. Сообщается о случаях выявления гематологических нарушений у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании, у женщин, применявших препарат (см. раздел Беременность и лактация).

Решение о необходимости прекращения грудного вскармливания или об отмене/воздержании от приема **Депакина Хроносфера** необходимо принимать с учетом преимущества кормления грудью для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Были зарегистрированы случаи аменореи, поликистоза яичников и увеличения уровня тестостерона у женщин, применявших вальпроат. Прием вальпроата также может ослаблять фертильность у мужчин (в частности, снижение подвижности сперматозоидов).

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

Влияние на способность управлять транспортом и выполнять работы, требующие повышенного внимания.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациента следует предупредить об опасности сонливости, особенно в случае при комплексной антиэпилептической терапии, в комбинации с другими препаратами, способными усиливать это явление (при совместном применении с бензодиазепинами).

Побочные действия

Для указания частоты развития нежелательных реакций используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто $\geq 10\%$; часто $\geq 1\%$ и $<10\%$; нечасто $\geq 0,1\%$ и $<1\%$; редко $\geq 0,01\%$ и $<0,1\%$; очень редко $<0,01\%$; частота неизвестна (когда по имеющимся данным оценить частоту развития нежелательной реакции не представляется возможным).

Врожденные, семейные и генетические заболевания

Врожденные пороки развития и неврологические нарушения (см. разделы Особые предупреждения и предосторожности применения, Беременность и лактация).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Нечасто: панцитопения, лейкопения.

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

Сообщалось о случаях дозозависимой тромбоцитопении, систематически обнаруживаемой и обычно без каких-либо клинических последствий.

У пациентов с бессимптомной тромбоцитопенией, при возможности, необходимо учитывать уровень тромбоцитов и контролировать течение заболевания. Простое уменьшение дозы лекарственного средства, как правило, приводит к прекращению тромбоцитопении.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение массы тела*.

*Увеличение массы тела следует тщательно мониторировать, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников.

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(биотин), дефицит биотинидазы.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, ухудшение памяти, головная боль, нистагм, тошнота или головокружение.

Нечасто: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, сонливость, обратимый паркинсонизм**, атаксия, парестезия, усиление судорог.

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

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

**Данные симптомы могут быть связаны с атрофией коры головного мозга, выявляемой с помощью методов визуализации.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: диплопия

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: глухота.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота.

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

Нечасто: панкреатит, с вероятностью летального исхода, требующий немедленного прекращения лечения (см. Особые предупреждения и предосторожности применения).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: недержание мочи.

Нечасто: почечная недостаточность.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

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

Нечасто: ангиоотек, кожные реакции, поражение волос (такое как изменение текстуры, цвета волос, изменение скорости роста волос).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема, лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями или синдром гиперчувствительности к данному препарату.

Эндокринные нарушения

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

Редко: гипотиреоз (см. Беременность и лактация).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: гипонатриемия.

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

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

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

Редко: миелодиспластический синдром.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечение (см. Особые предупреждения и предосторожности применения и Беременность и лактация)

Нечасто: кожный васкулит, в основном лейкоцитокластический васкулит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: влияние на сперматогенез (в частности, снижение подвижности сперматозоидов), мужское бесплодие, поликистоз яичников.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: 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 установлен.

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

Психические расстройства

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

Редко: расстройства поведения*, психомоторная гиперактивность*, нарушение обучаемости*.

*Данные нарушения наблюдаются преимущественно в педиатрической популяции.

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщение о предполагаемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет важное значение. Это позволяет продолжать контроль соотношения польза/риск лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Передозировка

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

Однако могут встречаться различные симптомы, и при очень высоких концентрациях препарата в крови описаны судорожные припадки. Зарегистрированы случаи внутричерепной гипертензии, связанные с отеком мозга.

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

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть симптоматической: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата, поддержание эффективного диуреза, постоянное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системами. В очень тяжелых случаях могут быть необходимы диализ или переливание крови.

В случае очень высокой передозировки может быть летальный исход, однако обычно прогноз передозировки благоприятен.

Форма выпуска

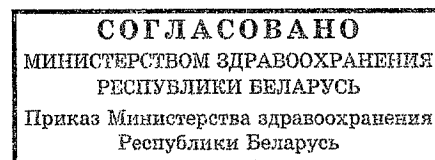
По 100 мг, 250 мг, 500 мг в пакетике из трехслойного комплекса (бумага/алюминия/иономерной смолы). По 30 пакетиков вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Не охлаждать и не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель:

6416 -2017

Санофи Авентис Франс, произведено Санофи Винтроп Индустрия, Франция (Sanofi Aventis France, manufactured by Sanofi Winthrop Industrie, France)

Место производства

196, avenue du Marechal Juin
45200 AMILLY
FRANCE (ФРАНЦИЯ)

Представитель держателя регистрационного удостоверения**Претензии потребителей направлять по адресу:**

в Республике Беларусь:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика
220004, г. Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2,
тел.: +375-17-203-33-11,

адрес электронной почты: Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

в Республике Казахстан и Кыргызской Республике:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 Б,
тел.: +7(727) 2445096,

Адрес электронной почты по вопросам к качеству препарата: quality.info@sanofi.com

Адрес электронной почты по вопросам фармаконадзора:
Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Адрес электронной почты по вопросам медицинской информации:
Medinfo.Kazakhstan@sanofi.com

в Республике Армения, Азербайджанской Республике и Республике Грузия:

адрес электронной почты: Gxp.Caucasian@sanofi.com

в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан):

100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д,

тел.: (99878)1470344/45, факс.: (99878)1470347,

Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com

