

Состав

действующее вещество: вальпроат натрия;

1 мл сиропа содержит вальпроата натрия 57,64 мг;

вспомогательные вещества: метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), сахароза, сорбита раствор, кристаллизуется (Е 420), глицерин, искусственная вкусовая добавка вишня, кислота соляная концентрированная или натрия гидроксид, вода очищенная.

Лекарственная форма

Сироп.

Основные физико-химические свойства: прозрачная сиропобразная жидкость бледно-желтого цвета с запахом вишни.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические препараты. Код АТХ N03A G01.

Фармакодинамика

Фармакологическая активность препарату направлена преимущественно на центральную нервную систему. Он противосудорожные свойства в отношении широкого спектра судом в животных и эпилепсии у людей.

В экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено два механизма антиконвульсивной действия вальпроата.

Первый - прямой фармакологический эффект, зависит от концентрации вальпроата в плазме крови и тканях головного мозга.

Второй - косвенный - возможно, связан с метаболитами вальпроата, которые остаются в головном мозге, или с модификациями нейромедиаторов, или с прямым действием на мембрану.

Наиболее вероятной является гипотеза, что после введения вальпроата повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Вальпроат сокращает продолжительность промежуточной фазы сна и одновременно удлиняет фазу медленного сна.

Фармакокинетика

В различных фармакокинетических исследованиях препарату было показано, что биодоступность в крови при пероральном применении близка к 100%. Объем распределения преимущественно ограничен кровью и внеклеточной жидкостью, испытывающих быстрого обмена. Вальпроат проникает в СМЖ и ткани головного мозга. Период полувыведения составляет 15-17 часов.

Минимальная концентрация вальпроата в сыворотке крови, необходимая для терапевтического эффекта, обычно составляет 40-50 мг / л; терапевтическая эффективность проявляется в широком диапазоне концентраций - от 40 до 100 мг / л. В случае необходимости достижения более высокой концентрации нужно взвесить ожидаемую пользу и вероятность развития побочных эффектов, особенно дозозависимых. При концентрации вальпроата выше 150 мг / л необходимо снизить дозу препарата. Равновесная концентрация в плазме крови достигается через 3-4 суток. Вальпроат в значительной степени связывается с белками плазмы крови.

Связывание с белками плазмы зависит от дозы и является насыщаемая. Основным путем метаболизма вальпроата является глюкуронирование (~ 40%), которое происходит преимущественно с участием ферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Вальпроат выводится с мочой, после метаболизма путем конъюгации с глюкуроновой кислотой бета-окисления. Молекула препарату подвергается диализу, но гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10%). Вальпроат НЕ индуцирует ферменты метаболической системы цитохрома P450; поэтому, в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, он не ускоряет ни своей собственной деградации, ни деградации других веществ, таких как эстроген-прогестаген засобита пероральные антикоагулянты.

Показания

Взрослые и дети. У виде монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными препаратами для

- лечение генерализованной эпилепсии при следующих типах припадков: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические и синдром Леннокса-Гасто;
- лечение фокальной эпилепсии фокальные приступы с вторичной генерализацией или без нее.

Дети. Профилактика повторных приступов после одного или более приступов осложненных фебрильных судорог, когда прерывистая профилактика бензодиазепинами неэффективна.

Противопоказания

Беременность, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Вальпроат противопоказан репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Повышенная чувствительность к препарату, соли вальпроевой кислоты, вальпромид или к любому компоненту препарата в анамнезе.

Острый гепатит и хронический гепатит. Тяжелый гепатит в анамнезе пациента или его родственников, особенно если он вызван лекарственными препаратами.

Печеночная порфирия

Вальпроат противопоказан пациентам с известными митохондриальными расстройствами, вызванными мутациями в гене, кодирующем митохондриальный фермент полимеразу гамма, например с синдромом Альперса-Гуттенлохера, детям в возрасте до двух лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с полимеразой гамма (см. Раздел «особенности применения»).

Недостаточность ферментов цикла мочевины (см. Раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Противопоказаны комбинации

Зверобой. Риск снижения плазменных концентраций и уменьшения эффективности антиконвульсанта.

Нерекомендованных комбинации

Ламотриджин. Повышенный риск серьезных кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз).

Кроме того, возможно увеличение плазменных концентраций ламотриджина (снижение его печеночного метаболизма вальпроатом натрия).

Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, нужно осуществлять тщательный клинический контроль за состоянием пациента.

Пенемид. Риск развития судорог из-за быстрого снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты, которые могут достичь уровней, ниже порога обнаружения.

Комбинации, которые требуют особых оговорок при применении

Ацетазоламид. Усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Азтреонам. Риск возникновения судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение за состоянием больного, определение концентрации в плазме крови и, возможно, коррекция дозы противосудорожного препарата при лечении антибактериальным препаратом и после его отмены.

Карбамазепин. Увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты усиления ее печеночного метаболизма карбамазепина. Показан клиническое наблюдение, определение концентраций в плазме крови и коррекция дозы обоих антиконвульсантов.

Фелбамат. Увеличение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови с риском передозировки.

На фоне терапии фелбаматом и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы вальпроата.

Эстрогенсодержащие препараты, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы. Эстрогены являются индукторами изоформ УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГО), которые принимают участие в глюкуронирования препарату и могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, в свою очередь приводит к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. Раздел «особенности применения»). Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней вальпроата в сыворотке крови. Напротив, вальпроат не вызывает индукции ферментов как следствие, вальпроат не снижает

эффективность эстроген-прогестагенов гормональных контрацептивов у женщин.

Нимодипин (перорально и, как экстраполяция, парентерально). Риск увеличения концентраций нимодипина в плазме крови на 50%. Учитывая это необходимо снизить дозу нимодипина пациентам с артериальной гипертензией.

Фенобарбитал и, как экстраполяция, примидон. Усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Фенитоин и, как экстраполяция, фосфенитоин. Усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Пропофол. Возможно увеличение уровня пропофола в крови. При одновременном применении с вальпроатом следует рассмотреть целесообразность снижения дозы пропофола.

Рифампицин. Риск развития судорог усиления печеночного метаболизма вальпроата. На фоне терапии рифампицином и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы антиконвульсанта.

Руфинамид. Возможно увеличение концентраций руфинамиду, особенно у детей с массой тела менее 30 кг. Для детей с массой тела менее 30 кг, после титрования общая доза не должна превышать 600 мг / сут.

Топирамат. Увеличение гипераммониемии и увеличение риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Зидовудин. Риск увеличения побочных реакций на зидовудин, особенно гематологических, из-за снижения его метаболизма вальпроевой кислотой. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей. В течение первых двух месяцев комбинированного лечения необходимо выполнять общий анализ крови на наличие анемии.

Зонисамид. Усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Другие виды взаимодействия

Литий. Депакин® не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

Особенности применения

Программа предотвращения беременности

Из-за высокого тератогенный потенциал и высокий риск врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы у новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию вальпроата, препарат Депакин не следует применять детям женского пола и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимых. Если лечение другими препаратами невозможно, вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предотвращения беременности (см. Раздел «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Препарат Депакин® противопоказан в следующих ситуациях:

- Во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Женщинам репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Условия Программы предотвращения беременности.

Врач, который назначает препарат, имеет:

- каждый раз оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению, гарантировать ее привлечение, обсуждать варианты лечения и обеспечить понимание рисков и меры, необходимые для минимизации рисков;
- оценивать вероятность наступления беременности у всех пациенток;
- убедиться, что пациентка поняла и знает о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в частности значимость этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроата;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения анализа на беременность перед началом лечения и в случае необходимости - в течение лечения;
- посоветовать пациентке использовать методы контрацепции и проверить способность пациентки соблюдать непрерывного применения эффективных

средств контрацепции (дополнительная информация приведена в подразделе «Контрацепция» этого выделенного рамки оговорки) в течение всего курса лечения вальпроатом;

- убедиться, что пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) пересмотра лечения специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии
- убедиться, что пациентка понимает необходимость обращения к врачу, если она планирует беременность, для своевременного обсуждения этого вопроса и перехода на альтернативные методы лечения перед оплодотворением и до начала прекращения использования методов контрацепции;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в случае наступления беременности
- выдать Информационный буклет для пациента
- убедиться, что пациентка поняла опасность и необходимые меры предосторожности, связанные с использованием вальпроата (Форма ежегодного информирования о рисках).

Эти условия касаются женщин, которые пока не являются сексуально активными, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, существуют убедительные основания утверждать об отсутствии риска во время беременности.

Дети женского пола

- Врач, назначающий препарат, имеет убедиться в том, что родители / опекуны детей женского пола понимают необходимость обратиться к специалисту сразу же после того, как у ребенка женского пола, принимает вальпроат, появятся менструации.
- Врач, назначающий препарат, имеет убедиться в том, что родители / опекуны детей женского пола получили исчерпывающую информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в том числе степень этих рисков для детей, подвергавшихся воздействию вальпроата во время своего внутриутробного развития.
- У пациенток, у которых уже начались менструации, врач, назначающий препарат, должна ежегодно выполнять переоценку необходимости лечения вальпроатом и рассматривать возможность назначения альтернативных средств лечения. Если вальпроат является единственным приемлемым средством лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных методов контрацепции и все другие условия Программы предотвращения беременности. Специалист должен принять все возможные меры, чтобы перевести детей женского пола на альтернативные средства лечения до достижения ими периода полового созревания или взрослого

возраста.

Анализ на беременность. Перед началом терапии вальпроатом необходимо исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не было получено отрицательного результата анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ / мл, одобренного медицинским работником, чтобы исключить непредвиденное применение препарата во время беременности. Этот анализ на беременность необходимо повторять через регулярные промежутки времени в течение лечения.

Контрацепция. Женщины репродуктивного возраста, которым назначается вальпроат, должны использовать эффективные методы контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам необходимо предоставить исчерпывающую информацию по вопросам предотвращения беременности и направить их для консультации по вопросам контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать по крайней мере одно эффективное средство контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплант) или два взаимодополняющих средства контрацепции, один из которых должен быть барьерным. При выборе метода контрацепции в каждом случае необходимо оценить индивидуальные обстоятельства с привлечением пациентки к обсуждению, чтобы обеспечить ее активное участие и соблюдение выбранных мер. Даже если у пациентки отмечается аменорея, она должна выполнять все рекомендации по эффективной контрацепции.

Эстрогенсодержащие препараты. Одновременное применение вальпроата с препаратами, содержащими эстрогены, в том числе с эстрогенсодержащими гормональными контрацептивами, потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Врачи, которые назначают этот препарат, должны осуществлять контроль клинического ответа (контроль течения эпилепсии) в начале применения эстрогенсодержащих средств или в случае их отмены. Напротив, вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом. Специалист должен по крайней мере ежегодно переоценивать, есть ли вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для этой пациентки. Специалист должен обсуждать Форму ежегодного информирования о рисках в начале лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения и убедиться в том, что пациентка понимает приведенную в

ней информацию. Форма ежегодного информирования о рисках должно быть надлежащим образом заполненная и подписанная врачом, который назначает препарат, и пациенткой (или его законным представителем).

Планирование беременности. Если женщина планирует забеременеть, специалист, опытный в ведении эпилепсии, должен выполнить переоценку лечения вальпроатом и рассмотреть возможность применения альтернативных средств лечения. Необходимо принять все возможные меры, чтобы перевести пациентку на приемлемые альтернативные средства лечения до зачатия ребенка и до прекращения применения методов контрацепции (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Если такой перевод невозможно, необходимо предоставить дополнительные консультации по рискам, связанных с вальпроатом, для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить женщину надлежащей информацией для принятия информированного решения по планированию семьи.

Беременность. Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для переоценки лечения вальпроатом и рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения. Беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирование по лечению препаратом во время беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен убедиться, что:

- при каждом отпуске препарату пациентке предоставляется карточка пациента и пациентка понимает приведенную в ней информацию;
- пациенткам рекомендуется не прекращать прием вальпроата и немедленно обратиться к специалисту в случае запланированной или подозреваемой беременности.

Учебные материалы. Для помощи медицинским работникам и пациентам по вопросам избежать применения вальпроата при беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на предостережения относительно тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) вальпроата и для ознакомления с инструкциями по применению вальпроата женщинам репродуктивного возраста и с подробной информацией о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карта пациента должны быть выданы всем женщинам

репродуктивного возраста, применяют вальпроат.

Необходимо использовать и надлежащим образом заполнять и подписывать Форму ежегодного информирования о рисках на момент начала лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения вальпроатом специалистом и пациенткой (или его законным представителем).

Усиление судом. Как и при применении любых противоэпилептических средств, прием вальпроата, вместо улучшения состояния, может приводить к обратного усиление частоты и тяжести судом (в том числе эпилептического статуса) или к появлению нового типа судом. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судом (см. Раздел «Побочные реакции»).

Эти судороги необходимо дифференцировать с теми, что могут наблюдаться вследствие фармакокинетического взаимодействия (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), токсичность (поражение печени или энцефалопатия см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции») или передозировки.

Поскольку этот препарат метаболизируется до вальпроевой кислоты, его можно комбинировать с другими лекарственными средствами, испытывают такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например с вальпроатом калия, вальпроатом натрия, вальпроатом магния).

Заболевания печени

Условия возникновения. Отмечено исключительные случаи поражения печени с тяжелыми, а иногда летальными клиническими последствиями. Самый высокий риск наблюдается у младенцев и детей в возрасте до 3 лет с тяжелой эпилепсией, в частности это касается детей с поражением головного мозга, умственной отсталостью и / или генетически обусловленными метаболическими или дегенеративными заболеваниями.

В возрасте от 3 лет этот риск значительно снижается и постепенно уменьшается с возрастом.

В большинстве случаев такое поражение печени отмечалось в течение первых 6 месяцев лечения, обычно в течение 2-12 недель, и чаще всего - при комплексной противоэпилептической терапии.

Признаки, на которые следует обратить внимание. Ранний диагноз базируется на клинической картине. В частности, следует учитывать симптомы, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска (см. Выше

«Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, которые еще появляются внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда связанные с повторными случаями рвота и боли в животе
- у пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических припадков, несмотря на надлежащее соблюдение рекомендаций по терапии.

Пациента (или его родных, если пациент - ребенок) следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов. Необходимо немедленно обследовать пациента, включая проведение клинических обследований и лабораторных исследований функции печени.

Обнаружения. Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем регулярно в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы повышенного риска. Необходимо отметить, что на фоне применения препарата, как и при применении большинства противосудорожных препаратов, может возникать отдельное и преходящее повышение уровня трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии. В таком случае рекомендуется выполнить более развернутое лабораторное исследование (в частности, с определением ПВ), пересмотреть при необходимости дозирование и повторять анализы учитывая динамику показателей. Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, особенно ПЧ (протромбиновое время). В случае подтверждения патологически низкого уровня ПЧ, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровней фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов) необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Депакин. В качестве меры предосторожности и при одновременной терапии салицилатами следует также прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь.

Панкреатит. Очень редко наблюдались случаи панкреатита, иногда с летальным исходом. Он может возникать независимо от возраста пациента и продолжительности лечения, особенно высок этот риск у детей раннего возраста. Панкреатит с неблагоприятным клиническим исходом, как правило, наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелой эпилепсией, поражением головного мозга или у тех, кто получает политерапию противосудорожными препаратами.

Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск возникновения летальных случаев значительно возрастает.

В случае возникновения острой боли в животе или таких желудочно-кишечных симптомов, как тошнота, рвота и / или отсутствие аппетита, следует учесть диагноз панкреатита и пациентам с повышенными уровнями ферментов поджелудочной железы необходимо отменить препарат и принять необходимые меры альтернативной терапии.

Детям до 3 лет препарат Депакин следует применять только в качестве монотерапии. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита.

Рекомендуется выполнять анализы крови (развернутый общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценка времени кровотечения и показателей свертывания крови) до назначения препарата, затем через 15 дней и при завершении лечения, а также перед проведением любых хирургических вмешательств и в случае возникновения гематом или спонтанных кровотечений (см. раздел «Побочные реакции»).

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и риском кровотечений.

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышенные концентрации вальпроевой кислоты в кровообращении и соответствующим образом снижать дозу препарата.

Этот лекарственный препарат противопоказан к применению у пациентов с недостаточностью ферментов цикла мочевины. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой (см. Раздел «Противопоказания»).

Детям, в анамнезе которых печеночные и желудочно-кишечные расстройства невыясненного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизоды летаргии или комы, задержка умственного развития или в семейном анамнезе которых отмечаются случаи смерти новорожденного или младенца, перед началом любой -якой терапии вальпроатом необходимо выполнить анализы и оценки метаболических показателей и особенно тесты по оценке содержания аммиака в крови натощак и после приема пищи.

Хотя известно, что это лекарственное средство обуславливает иммунологические расстройства лишь в исключительных случаях, пациентам с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение польза / риск.

В начале лечения следует проинформировать пациента о риске увеличения массы тела, и для возведения этого эффекта к минимуму необходимо принять

соответствующие меры, которые должны касаться преимущественно рациона питания.

Суицидальные мысли и поведение. Сообщалось о случаях возникновения суицидальных мыслей и поведения у пациентов, лечившихся противоэпилептическими препаратами по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов, также показал небольшое увеличение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого эффекта неизвестен, и доступные на сегодня данные не дают возможности исключить повышение этого риска на фоне применения вальпроата.

В связи с этим следует наблюдать за состоянием пациентов для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, которые за ними ухаживают) следует предупреждать, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Пациенты с известным или подозреваемым митохондриальным заболеванием. Вальпроат может провоцировать или ухудшать клинические признаки существующих митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент полимеразу гамма (POLG).

В частности, у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например с синдромом Альперса - Гуттенлохера), сообщалось о случаях вызванного вальпроатом острой печеночной недостаточности и случаи смерти из-за нарушения функции печени. Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов, имеющих случаи связанных с POLG нарушений в семейном анамнезе или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь нижеследующим) энцефалопатию неясного происхождения, рефрактерной эпилепсией (очаговая, миоклоническая), эпилептический статус на момент обследования, отставание в развитии, регрессию психомоторных функций, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковая атаксия, офтальмоплегию или осложненную мигрень с затылочной аурой. Исследования на наличие мутации POLG следует выполнять в соответствии с текущей клинической практики диагностической оценки таких нарушений (см. Раздел «Противопоказания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Это лекарственное средство не рекомендуется назначать одновременно с ламотриджином и пенемамы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и

другие виды взаимодействий»).

Поскольку этот препарат содержит сахарозу и сорбитол, не рекомендуется применять пациентам с непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточностью сахараз-изомальтазы (редкие наследственные заболевания).

Это лекарственное средство содержит 13,88 мг натрия на 100 мг вальпроата натрия. Это необходимо учитывать пациентам, соблюдающим строгую диеты с низким содержанием натрия.

Это лекарственное средство содержит парагидроксibenзоаты и может вызвать аллергические реакции (возможно, замедленного типа).

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства. Когнитивные или экстрапирамидные расстройства могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализационных обследований. Поэтому этот тип клинической картины может ошибочно интерпретироваться как деменция или болезнь Паркинсона. Эти расстройства являются обратимыми после отмены препарата (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациентов с сопутствующим дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) II типа следует предупредить о повышенном риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

Алкоголь. Во время лечения вальпроатом не следует употреблять алкогольные напитки.

Влияние на диагностические методы. Поскольку вальпроат выводится в основном почками, частично в форме кетонных тел, анализ мочи на кетонные тела может дать ложноположительный результат у пациентов с сахарным диабетом.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Пациентов, особенно тех, которые управляют автомобилем или используют другие механизмы, необходимо предупредить об опасности возникновения сонливости, особенно в случае комбинированной противоэпилептической терапии или при комбинации с другими лекарственными средствами, которые вызывают сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Вальпроат противопоказан (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»):

- во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся;
- женщинам репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности.

Беременность

Тератогенность и влияние на развитие нервной системы

Применение вальпроата в форме монотерапии или в составе политерапии ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами беременности. Доступные данные свидетельствуют о том, что политерапия противосудорожными лекарственными средствами, в которые входит вальпроат, ассоциируется с повышением риска врожденных пороков развития по сравнению с монотерапией вальпроатом.

Врожденные пороки развития

Данные, полученные при мета-анализе, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования показали, что в 10,73% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом во время беременности, были врожденные пороки развития (95% ДИ: 8,16 - 13,29). Такой риск наиболее частых пороков развития выше, чем в общей популяции, где риск составляет примерно 2-3%. Этот риск является дозозависимым, однако установить предельное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается.

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении частоты малых и больших пороков развития. Наиболее частые пороки развития включают дефекты развития нервной трубки (примерно 2-3%), лицевой дизморфизм, несращение верхней губы и неба, краниостеноз, дефекты развития сердца, почек и мочеполовой системы (особенно гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии различных систем организма.

Нарушение развития нервной системы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция препарату увеличивает риск возникновения нарушений развития нервной системы у детей, подвергавшихся его влиянию. Этот риск, вероятно, является дозозависимым, однако установить на основании имеющихся данных пороговое

значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удается. Точный период беременности, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, и возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключена.

Исследование при участии детей дошкольного возраста, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, показали, что примерно в 30-40% случаев отмечались задержки их развития, такие как задержка развития речи и ходьбы, снижение интеллектуальных функций, недостаточны языковые навыки (разговорная речь и понимание языка) и нарушение памяти.

Коэффициент интеллекта (IQ), который определялся у детей школьного возраста (в возрасте 6 лет), при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергавшихся воздействию других противоэпилептических средств. Хотя роль других факторов не может быть исключена, есть доказательные данные о том, что риск снижения интеллектуальных функций у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата, может не зависеть от материнского уровня IQ.

Данные по долгосрочным последствиям ограничены

Имеющиеся данные свидетельствуют, что у детей, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, существует повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей исследуемой популяцией.

Ограниченные данные свидетельствуют, что у детей, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, с большей вероятностью могут развиться симптомы синдрома нарушения внимания с гиперактивностью.

Женщины репродуктивного возраста. Препарат Депакин не следует применять женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие средства лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. В случае невозможности применения других средств лечения препарат Депакин можно назначить только при условии соблюдения требований Программы предотвращения беременности (см. Раздел «Особенности применения»), в частности:

- Пациентка не является беременной (отрицательные результаты анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ / мл в начале лечения и периодически во время лечения)
- Пациентка использует по крайней мере один эффективный метод контрацепции;

- Пациентка информирована о рисках применения вальпроата во время беременности.

Женщинам репродуктивного возраста необходимо выполнять повторную оценку соотношения польза / риск через регулярные интервалы времени на фоне лечения (по крайней мере ежегодно).

Эстрогенсодержащие препараты. Препараты, содержащие эстрогены, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, в свою очередь приводит к снижению концентрации вальпроата в сыворотке крови и потенциально может снизить эффективность вальпроата (см. Разделы «Особенности применения» и «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Если женщина планирует беременность. Лечение вальпроатом женщин, планирующих беременность или которые являются беременными, необходимо переоценить специалисту, опытному в лечении эпилепсии. По возможности нужно принять все меры по замене препарата женщинам, планирующим беременность, соответствующим альтернативным методом лечения перед оплодотворением и к прекращению применения методов контрацепции (см. Раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможно, необходимо предоставить дополнительную консультацию относительно риска применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить женщину надлежащей информацией для принятия информированного решения по планированию семьи.

Прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, которые являются частыми при всех беременностях. Однако имеющиеся данные не подтверждают, что это предотвращает родильным дефектов или пороков развития через экспозицию препарату.

Беременные женщины. Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда отсутствует соответствующее альтернативное лечение (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения.

Во время беременности тонико-клонические припадки и эпилептический статус с гипоксией у женщины могут сопровождаться особым риском смерти беременной и плода.

Если несмотря на известные риски применения вальпроата во время беременности и после тщательного рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения в исключительных обстоятельствах беременная женщина должна получать вальпроат для лечения эпилепсии, рекомендуется нижеследующем.

Следует применять самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу препарату на несколько доз для приема в течение дня. Применение лекарственной формы с пролонгированным действием более приемлемое по сравнению с другими лекарственными формами для избежания высоких пиковых концентраций в плазме крови (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Всех беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирование по лечению препаратом во время беременности.

Необходимо проводить специализированный пренатальный мониторинг с целью выявления возможных дефектов развития нервной трубки плода или других пороков развития.

Перед родами. Перед родами у беременной следует выполнить анализы с оценкой показателей свертывания крови, включая, в частности, определение содержания тромбоцитов, уровней фибриногена и времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ).

Риск в неонатальный период. Очень редко сообщалось о случаях геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности. Данный геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и / или снижением уровня других факторов свертывания крови. Также сообщалось о афибриногенемия, что может привести к летальному исходу. Однако нужно отличать этот синдром от снижения уровня витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. Нормальные результаты оценки показателей гемостаза у матери не дают возможности исключить нарушения гемостаза в ее новорожденного ребенка. В связи с этим у новорожденных нужно определить количество тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме крови, провести коагуляционные пробы и определить факторы свертывания крови сразу после рождения.

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

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

У новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время последнего триместра беременности, может развиваться синдром отмены (в частности, в виде нервного возбуждения, раздражительности, повышенной возбудимости, повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезии, тонических расстройств, тремора, судом и расстройств сосание).

Контроль состояния новорожденных / детей старшего возраста. У детей, подвергшихся воздействию вальпроата во время своего внутриутробного развития, следует осуществлять тщательный контроль показателей нервно-психического развития и при необходимости как можно раньше назначить соответствующее лечение.

Кормления грудью. Вальпроат выводится в грудное молоко в концентрации, составляет от 1 до 10% его уровня в плазме крови матери. У новорожденных / младенцев, чьи матери получали лечение этим препаратом, наблюдались нарушения со стороны крови (см. Раздел «Побочные реакции»).

Решение о том, прекратить кормление грудью или прекратить / воздержаться от приема препарата Депакин, следует принимать с учетом пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

Фертильность

Были сообщения о случаях аменореи, поликистоза яичников и повышение уровня тестостерона у женщин, принимавших вальпроат (см. Раздел «Побочные реакции»). Применение вальпроата может также привести к нарушению фертильной функции у мужчин (в частности, к снижению подвижности сперматозоидов) (см. Раздел «Побочные реакции»). В случаях, о которых было сообщено, отмечается, что фертильная дисфункция является обратимой и исчезает после прекращения лечения.

Способ применения и дозы

Дети женского пола, женщины репродуктивного возраста.

Лечение вальпроатом должно быть инициировано и контролироваться специалистом, который имеет опыт лечения эпилепсии.

Вальпроат не следует применять детям женского пола и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимы. В этом случае вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Препарат предназначен для перорального применения. Для вскрытия флакона необходимо нажать на крышку и повернуть ее. После применения препарата флакон необходимо тщательно закрыть. Сироп следует принимать только с помощью шприца для перорального введения (с поршнем белого цвета), поставляемый в коробке с препаратом. Доза на одно введение указана на поршне шприца (дозировочного устройства). Дозу можно увидеть непосредственно на шкале, нанесенной на дозирующее устройство, с градуировкой каждые 20 мг от 10 мг до 260 мг и промежуточной градуировкой 10 мг. Для промежуточных доз дозу, назначаемую в миллиграммах, следует рассчитать, а затем округлить до ближайшей соответствующей отметки градуировки с учетом половины между отметками градуировки.

Препарат желательно принимать во время еды, разделив суточную дозу

- на 2 приема - для детей в возрасте до 1 года,
- на 3 приема - для детей от 1 года.

Средняя суточная доза составляет:

- младенцы и дети: 30 мг / кг массы тела (преимущество при применении следует предоставлять сиропа, перорального раствора или гранулам пролонгированного действия);
- подростки и взрослые: 20-30 мг / кг массы тела (преимущество при применении следует предоставлять таблетки, таблетки пролонгированного действия или гранулам пролонгированного действия).

Это лекарственное средство должно назначаться в миллиграммах.

Флакон с сиропом укомплектован шприцем (дозировочное устройство) для перорального введения препарата.

Начало лечения. Оптимальной дозы для пациента, который уже применяет противоэпилептические средства, заменяются препаратом ДепакинÒ, следует достигать постепенно, примерно в течение 2 недель. Затем, в зависимости от эффективности лечения, уменьшать дозу другого противоэпилептического средства.

Для пациента, не применяет другие противоэпилептические препараты, дозу увеличивать постепенно каждые 2-3 дня, чтобы достичь оптимальной дозы примерно в течение недели.

В случае необходимости комбинированного лечения с другими противоэпилептическими препаратами их добавлять постепенно (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети

Препарат можно применять в педиатрической практике.

Из лекарственных форм для перорального применения для назначения детям до 11 лет лучше всего подходит сироп.

Передозировка

Клиническая картина тяжелого острого передозировки обычно включает более или менее глубокую кому без возбуждения с гипотонией мышц, гипорефлексия, миоз, ослаблением автономноидыхальной функции и метаболическим ацидозом, артериальной гипотензии и сосудистым коллапсом / шоком.

Описано несколько случаев развития внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга.

Неотложная помощь в стационаре должна включать: в случае необходимости - промывание желудка, обеспечение эффективного диуреза, постоянное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В тяжелых случаях при необходимости следует проводить экстрааренальных очистки крови.

В общем прогноз такого передозировки является благоприятным. Однако известны несколько случаев с летальным исходом.

Наличие содержания натрия в составе препарату может привести к гипернатриемии при передозировке.

Побочные реакции

Побочные эффекты классифицируются в зависимости от частоты развития: очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000, < 1/100$); редко ($\geq 1 / 10000, < 1/1000$); очень редко ($\geq 1 / 10000$), частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

Врожденные, семейные и генетические розлады. Врожденные пороки развития и нарушение развития нервной системы (см. Раздел «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбоцитопения.

Сообщалось о случаях дозозависимой тромбоцитопении, которые, как правило, оказывались в систематическом порядке и не имели никаких клинических последствий.

У пациентов с асимптомной тромбоцитопенией простое снижение дозы лекарственного средства, если возможно, с учетом уровня тромбоцитов и контроля заболевания, обычно приводит к устранению тромбоцитопении.

Нечасто: лейкопения, панцитопения.

Редко: аплазия костного мозга или эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

Результаты исследований

Часто: увеличение массы тела *.

Редко: снижение уровня факторов коагуляции (не менее одного), патологические результаты тестов на коагуляцию (например удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, повышение показателя международного нормализованного соотношения (МНС)) (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»), дефицит витамина В8 (биотина) / дефицит биотинидазы.

* Поскольку увеличение массы тела является фактором риска для синдрома поликистоза яичников, следует тщательно контролировать массу тела пациенток (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

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

Нечасто: кома *, энцефалопатия *, летаргия * обратный синдром паркинсонизма **, атаксия, парестезии.

Редко: диплопия, когнитивные нарушения с постепенным началом и прогрессирующим развитием (которые могут прогрессировать до полной деменции), которые были обратными в течение нескольких недель или нескольких месяцев после отмены препарата **.

* Сообщалось о случаях ступора или летаргии, иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии) после отмены препарата или снижения дозы. Чаще всего такие состояния возникают при комплексном лечении (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата натрия.

** Эти симптомы могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализаций и исследований.

Со стороны органов слуха и ушного канала

Часто: потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: плевральный выпот.

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто: тошнота.

Часто рвота, заболевания десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастриальной области, диарея, которые могут наблюдаться в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без необходимости отменять препарат.

Нечасто панкреатит, иногда с летальным исходом, который требует немедленной отмены препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны почек и мочевых путей

Часто: недержание мочи.

Нечасто: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстициального нефрит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: транзиторное и / или дозозависимое выпадения волос, поражение ногтей и ногтевого ложа.

Нечасто ангионевротический отек, кожные реакции, поражения волос (такие как необычная текстура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос).

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, синдром гиперчувствительности к препарату, DRESS-синдром (синдром медикаментозного высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой) или синдром медикаментозной гиперчувствительности к препарату.

Эндокринные расстройства

Нечасто: синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и / или увеличение уровней андрогенных гормонов).

Редко: гипотиреоз (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Метаболические и алиментарные расстройства

Часто: гипонатриемия.

Редко: гипераммониемия * (см. Раздел «Особенности применения»), ожирение.

* Сообщалось о единичных случаях умеренной гипераммониемии без каких-либо существенных изменений в результатах стандартных тестов для оценки функции печени, особенно на фоне политерапии. При отсутствии клинических симптомов прекращения лечения не является необходимым. Однако если гипераммониемия сопровождается неврологическими симптомами (это могут даже прогрессировать до комы), необходимы дополнительные обследования (см. Также раздел «Особенности применения»).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (в том числе кисты и полипы)

Редко: миелодиспластические синдромы.

Со стороны сосудов

Часто: кровотечение (см. Раздел «Особенности применения»).

Общие расстройства

Нечасто: гипотермия, нетяжкие периферические отеки.

Гепатобилиарной системы

Часто: поражения печени (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны репродуктивной системы молочных желез

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: влияние на сперматогенез (в частности снижение подвижности сперматозоидов) (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), поликистозные яичники.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей

Нечасто: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз, переломы у пациентов, получавших длительное лечение вальпроатом. Механизм, с помощью которого вальпроат влияет на метаболизм костной ткани, не определен.

Редко: острый системная красная волчанка (см. Раздел «Особенности применения»), рабдомиолиз (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики

Часто: спутанность сознания, галлюцинации, агрессия * возбуждения *, синдром дефицита внимания *.

Редко: поведенческие расстройства * психомоторная гиперактивность *, трудности с обучением *.

* Эти эффекты наблюдаются преимущественно у детей.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Это лекарственное средство подлежит дополнительному мониторинга. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию по безопасности.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза / риск применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакции через национальную систему сообщений.

Срок годности

2 года.

Срок годности после вскрытия флакона - 1 месяц.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Упаковка

№ 1: по 150 мл во флаконе; по 1 флакону с дозирующим устройством в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Юнитер Ликвид Мануфэкчуринг, Франция.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1-3, но де ля Нест, З.И. эн Сигал, 31770 КОЛОМЬЕ, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).