

Состав

действующее вещество: вальпроат натрия;

1 таблетка содержит вальпроата натрия 300 мг;

вспомогательные вещества: (К 90), кальция силикат, тальк, магния стеарат;

оболочка: метакрилатный сополимер (тип А), тальк, опаспри белый типа К1-7000 (содержит титана диоксид (Е 171) и гидроксипропилцеллюлозу), диэтилфталат, целлюлозы ацетатфталат.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой,.

Основные физико-химические свойства: белого цвета, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические препараты. Код АТХ: N03A G01.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Вальпроат натрия является противоэпилептических средств, не содержит азота и оказывает противосудорожное действие при различных видах судорог.

Действие препарата, скорее всего, связана с увеличением ГАМК-эргического активности головного мозга. Активной формой вальпроата натрия, которая применяется внутривенно или перорально, является вальпроевая кислота.

Клиническая эффективность и безопасность.

Хотя никаких рандомизированных двойных слепых исследований не проводили, опубликованные результаты проспективных и ретроспективных открытых исследований показывают, что внутривенный вальпроат эффективно устраняет эпилептический статус у пациентов, у которых предыдущая традиционная терапия такими препаратами, как бензодиазепины и фенитоин, оказалась неэффективной.

Согласно данным опубликованных клинических исследований удовлетворительный эффект был достигнут при применении болюсной дозы 15 мг/кг у взрослых и 20 мг/кг у детей при введении в течение не более 10 минут с последующим введением в дозе 1 мг/кг/час, если необходимо.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема биодоступность вальпроевой кислоты в крови близка к 100% независимо от лекарственной формы, которая применялась.

Распределение.

Проникновение через плацентарный барьер (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Вальпроат через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

У животных вальпроат через плацентарный барьер таким же образом, как и у людей.

По отношению к людям в нескольких публикациях было оценено концентрацию вальпроата в пуповине новорожденных во время родов. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине была такой же или чуть выше, чем у матерей.

Связывание с белками, преимущественно с альбуминами, является дозозависимым и насыщаемым. При общей концентрации вальпроевой кислоты в плазме 40-100 мг/л несвязанная фракция, как правило, составляет 5-15%. У пациентов с почечной недостаточностью существует тенденция к увеличению доли несвязанной фракции из-за снижения уровней альбумина, а следовательно, и количества имеющихся мест связывания.

Максимальная концентрация в плазме крови, при условии применения натошак достигается в среднем через 1 час после приема оральных форм (пероральный раствор и сироп), через 3-4 часа после применения кишечных форм и через 5-7 часов после применения формы с пролонгированным высвобождением. Эти временные интервалы могут увеличиваться на 2-4 часа, если препарат принимать во время еды. При длительном лечении нужно примерно два дня для того, чтобы достичь стабильных концентраций в плазме крови при применении препарата Депакин Энтерик 300.

Вальпроевая кислота проникает в спинномозговую жидкость, центральную нервную систему и плаценту, где ее концентрации достигают примерно одной десятой от общей концентрации в крови.

Метаболизм. Вальпроевая кислота в значительной степени метаболизируется в печени (путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета и омега-окисления). Существует более 10 известных метаболитов, некоторые из которых продемонстрировали противосудорожные свойства в ходе исследований на животных. Основным путем метаболизма вальпроата является глюкуронирования (~ 40%), которое происходит преимущественно с участием ферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Имеет место энтерогепатическая циркуляция.

Выведение. Выводится преимущественно почками: 70% - в форме глюкуронида и $\pm$ 7% - в виде неизменной вальпроевой кислоты. Остатки вещества выводятся через дыхательные пути и с калом. Период полувыведения у недоношенных новорожденных значительно увеличивается, достигая 30-70 часов, в зависимости от степени недоношенности, в то время как он составляет 20-30 часов у доношенных новорожденных и младенцев в течение первого месяца жизни, и постепенно достигая показателей, характерных для детей и взрослых, которые находятся в диапазоне 8-22 часов, со средним показателем 12 часов.

Связь между фармакокинетикой/фармакодинамики. Вальпроат натрия не вызывает индукции ферментов, содержащихся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, а потому не ускоряет собственный распад или распад других веществ, таких как эстрогены/прогестагены и антагонисты витамина К.

Взаимодействие с эстрогенсодержащими препаратами. Одновременное применение препарата 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»).

Показания

В качестве монотерапии:

- первичной генерализованной эпилепсии клонико-тонических приступов (больших эпилептических приступов) с миоклоническими судорогами или без них, абсансов (малых эпилептических приступов), миоклонических приступов, комбинированных тонико-клонических приступов и абсансов;
- доброкачественной парциальной эпилепсии, в частности роландической эпилепсии.

В качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами при:

- вторичной генерализованной эпилепсии;
- простых или сложных парциальных эпилептических припадках.

Если монотерапия не является достаточно эффективной, показано комбинированное применение препарата Депакин Энтерик 300 с другим противосудорожным препаратом.

Противопоказания

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

Женщины 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 действующему веществу или к любому из других компонентов лекарственного средства в анамнезе.

Острый гепатит.

Хронический гепатит.

Случаи тяжелого гепатита в индивидуальном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванные лекарственными препаратами.

Печеночная порфирия.

Комбинация с мефлохином и экстрактом зверобоя (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вальпроат противопоказан пациентам с известными митохондриальными расстройствами, вызванными мутациями в ядерном гене, кодирующем митохондриальный фермент полимеразу гамма, например с синдромом Альперса-Гуттенлохера, и детям до 2 лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с полимеразой гамма, а также пациентам с нарушением орнитинового цикла в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Одновременное применение с препаратами, которые могут вызывать судороги или снижать судорожный порог, должно быть учтено или не рекомендовано или вообще противопоказано, в зависимости от возможного риска. К таким препаратам относится большинство антидепрессантов (имипрамин, селективные ингибиторы захвата серотонина), нейролептики (фенотиазины и бутирофенонов), мефлохин, хлорохин, бупроприон, трамадол.

Влияние вальпроата на другие лекарственные средства.

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины.

Депакин может усиливать эффекты других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и бензодиазепины, в связи с чем необходим клинический контроль и может потребоваться корректировка схемы лечения.

Литий. Депакин Энтерик 300 не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

Фенобарбитал. Депакин Энтерик 300 может увеличивать концентрацию фенобарбитала в плазме крови (вследствие угнетения катаболизма в печени) при появлении признаков седативного эффекта, чаще всего наблюдается у детей. Поэтому рекомендуется проведение клинического наблюдения за пациентом в течение первых 15 дней комбинированного лечения и немедленное уменьшение дозы фенобарбитала в случае появления каких-либо признаков седации и, по возможности, регулярное определение концентрации фенобарбитала в плазме крови.

Примидон. Депакин Энтерик 300 увеличивает концентрацию примидона в плазме крови и усиливает побочные эффекты этого препарата (седативный эффект). Это взаимодействие прекращается после длительного применения препаратов. Нужен клинический мониторинг и, возможна, коррекция дозы примидона, особенно в начале комбинированной терапии.

Фенитоин. Депакин Энтерик 300 уменьшает общую концентрацию фенитоина в плазме крови. Особенно он увеличивает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможным появлением признаков передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из его места связывания с белками плазмы крови и замедляет его катаболизм в печени). Поэтому рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг. При определении уровня фенитоина в плазме следует также учитывать концентрацию его свободной фракции.

Карбамазепин. При комбинированном применении вальпроата и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности, поскольку вальпроат может усиливать токсическое действие карбамазепина. Поэтому рекомендуется проводить клинический мониторинг, особенно в начале комбинированной терапии, и, при необходимости, корректировать дозировку.

Ламотриджин. Вальпроат угнетает метаболизм ламотриджина и увеличивает его средний период полувыведения почти вдвое. Это взаимодействие может обуславливать увеличение токсичности ламотриджина и, в частности, приводить к возникновению серьезной эритемы. В связи с этим рекомендуется клинический контроль и при необходимости могут быть откорректированы (снижены) дозы.

Зидовудин. Вальпроат может увеличивать концентрацию зидовудина в плазме, что повышает риск возникновения токсичности зидовудина.

Оланзапин. Вальпроевая кислота может снижать концентрации оланзапина в плазме крови.

Руфинамид. Вальпроевая кислота может увеличивать концентрации руфинамида в плазме крови. Это повышение является зависимым от концентраций вальпроевой кислоты. Необходимо соблюдать осторожность, особенно в отношении детей, поскольку этот эффект более выражен в этой популяции пациентов.

Фелбамат. Вальпроевая кислота может уменьшать средний клиренс фелбамата на 16%.

Пропофол. Вальпроевая кислота может увеличивать концентрации пропофола в плазме крови. При одновременном применении с вальпроатом следует взвесить целесообразность снижения дозы пропофола.

Нимодипин. У пациентов, которые одновременно получают лечение натрия вальпроатом и нимодипином, уровне нимодипина могут расти на 50%. В связи с этим в случае возникновения артериальной гипотензии необходимо снизить дозу нимодипина.

Влияние других лекарственных средств на Депакин Энтерик 300.

Противоэпилептические препараты с эффектами индукции ферментов (особенно фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин) снижают концентрацию вальпроата в плазме крови. В случае комбинированного применения лечения следует корректировать в зависимости от клинического эффекта и уровня препарата в крови.

Одновременное применение фенитоина или фенobarбитала может увеличивать уровне метаболитов вальпроевой кислоты в плазме крови. По этой причине пациентов, которые также получают один из этих двух препаратов, необходимо вести тщательное наблюдение для возникновения каких-либо признаков и симптомов гипераммониемии.

Комбинация фельбамата и вальпроата снижает клиренс вальпроевой кислоты на 22-50%, что приводит к увеличению концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови. Необходимо контролировать концентрацию вальпроата в плазме крови.

Мефлохин усиливает метаболизм вальпроата и, к тому же, имеет эффект стимулирования судом, что приводит к риску эпилептических судорог на фоне применения такой комбинации.

Одновременное применение вальпроата и препаратов, имеющих высокую степень связывания с белками плазмы крови (салицилаты, фенилбутазон, жирные кислоты), может привести к увеличению концентрации циркулирующего вальпроата в плазме крови.

В случае лечения антикоагулянтами, которые являются антагонистами витамина К, необходимо тщательно контролировать протромбиновое время.

В случае одновременного применения с циметидином или эритромицином существует вероятность повышения уровня вальпроата в плазме крови (как результат снижения метаболизма в печени). Нет достаточных данных для того, чтобы определить, возникает взаимодействие, характерная для эритромицина, также и при применении других макролидов.

Существует предположение о возможности возникновения взаимодействия между клоназепамом и вальпроатом. Однако такое взаимодействие не была продемонстрирована, а механизм ее возникновения не выяснен. Однако в случае комбинированного применения этих препаратов следует проявлять осторожность.

Карбапенем. При одновременном применении с препаратами группы карбапенемов наблюдалось снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, что примерно через 2 дня снижались вальпроевой кислоты на 60-100%. Через выраженность и скорость наступления такого снижения применения карбапенемов пациентам, стабилизированным на вальпроевой кислоты, нецелесообразно и его следует избегать (см. Раздел «Особенности применения»). Если лечение этими антибиотиками нельзя избежать, необходимо целенаправленно контролировать уровень вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин может уменьшать уровень вальпроата в крови, что приводит к отсутствию его терапевтической эффективности. Поэтому при одновременном применении с рифампицином может возникнуть необходимость в коррекции дозы вальпроата.

Ингибиторы протеаз. При одновременном применении ингибиторы протеаз, такие как лопинавир и ритонавир, снижают концентрации вальпроата в плазме крови.

Холестирамин. При одновременном применении холестирамин может снижать концентрации вальпроата в плазме крови.

Эстрогенсодержащие препараты, в том числе эстрогенсодержащие гормональные контрацептивы. Эстрогены являются индукторами изоформ УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГО), которые принимают участие в глюкуронирования препарата 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 контроля уровней вальпроата в сыворотке крови. Напротив, вальпроат не имеет эффекта индуцирования ферментов как следствие, вальпроат не снижает эффективность эстроген-прогестагенов средств у женщин, принимающих гормональные контрацептивы.

Другие взаимодействия.

Одновременное применение вальпроата с топираматом/ацетазоламидом сопровождается появлением энцефалопатии и/или гипераммониемии. Пациенты, принимающие эти два препарата, требуют тщательного наблюдения с целью выявления возможных признаков и симптомов энцефалопатии, вызванной гипераммониемией.

Одновременное применение с ингибиторами протеаз, такими как лопинавир и ритонавир, увеличивает концентрации вальпроата в плазме крови.

Одновременное применение с холестирамином может приводить к снижению концентрации вальпроата в плазме крови.

Кветиапин. Одновременное применение вальпроата и кветиапина может повысить риск нейтропении/лейкопении.

Вальпроат усиливает седативный эффект алкоголя.

Поскольку вальпроат выводится преимущественно почками и частично в форме кетоновых тел, анализ на определение кетоновых тел может приводить к ложноположительных результатов у пациентов с сахарным диабетом.

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 Энтерик 300 мг противопоказан:

- во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (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:

- в любом случае 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 применять методы контрацепции и проверить способность пациентки соблюдать непрерывного применения эффективных методов 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, который назначает 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, который назначает 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 отрицательный результат анализа на беременность с использованием плазмы крови, одобренный 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 один эффективный метод контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплант) или две взаимодополняющие методы контрацепции, один из которых должен быть барьерным методом. При выборе метода контрацепции в каждом случае необходимо оценить индивидуальные обстоятельства с привлечением пациентки к обсуждению, чтобы обеспечить ее активное участие и соблюдение избранности их меры предосторожности. Даже если у пациентки отмечается аменорея, она должна выполнять все рекомендации по эффективной контрацепции.

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 ежегодного пересмотра лечения и убеждаться 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. При применении препарата по показаниям «эпилепсия», 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 невозможен, женщина должна получить дополнительные консультации по рискам, связанных

с вальпроатом, для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее 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 препарата 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 избежания применения вальпроата при беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на эти предостережения относительно тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) вальпроата и инструктирование по применению вальпроата женщинам репродуктивного возраста и детальной информации о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карта пациента должны быть выданы всем женщинам репродуктивного возраста, которые 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).

Следует соблюдать осторожность для пациентов, склонных к кровотечениям.

Натрия вальпроат демонстрирует *in vitro* стимулирующий эффект на репликацию ВИЧ в различных инфицированных клеточных линиях. Хотя клиническая значимость этих данных не установлена, необходимо соблюдать осторожность

при назначении этого вещества пациентам, больным СПИДом.

Тяжелое поражение печени.

Условия возникновения. Отмечено исключительные случаи тяжелого поражения печени, которое иногда может приводить к летальному исходу. Опыт применения препарата при эпилепсии показывает, что самый высокий риск, особенно в случае одновременного приема других противоэпилептических препаратов, наблюдается у новорожденных и детей 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 риск значительно снижается и постепенно уменьшается с возрастом.

В подавляющем большинстве случаев такого поражения печени отмечалась в течение первых 6 месяцев лечения.

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

- неспецифические системные симптомы, которые обычно появляются внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда связанные с повторными случаями рвота и боли в животе.
- у пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических припадков.

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 клинические обследования и лабораторные исследования функции печени.

Обнаружения. Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем регулярно в течение первых 6 месяцев лечения. Необходимо отметить, что часто наблюдается изолированное и преходящее повышение уровня трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии.

Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, в частности уровни ПЧ (ПВ). 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 Энтерик 300. Как меры предосторожности и при одновременной терапии салицилатами следует также прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь.

Панкреатит. Очень редко наблюдались случаи тяжелого панкреатита, иногда с летальным исходом. Особенно высок риск характерен для детей младшего возраста, в частности для детей с гиперчувствительностью к препарату в анамнезе. Этот риск снижается с возрастом.

Среди факторов риска могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или политерапия противосудорожными препаратами.

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

В случае возникновения острой боли в животе пациентам необходимо немедленно пройти медицинское обследование. В случае развития панкреатита применения вальпроата следует прекратить.

Суицидальные мысли и поведение. Поступали сообщения о возникновении суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противосудорожные средства по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных средств, также показал незначительное повышение риска возникновения 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, отставание в развитии, регрессию психомоторных функций, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, 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»).

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

Меры предосторожности при применении.

Начало и окончание лечения

Тесты на функционирование печени следует проводить перед началом лечения (см. Раздел «Противопоказания»), а затем периодически в течение первых 6 месяцев, особенно у пациентов с факторами риска (см. Раздел «Особенности применения»). Следует подчеркнуть, что, как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, возможно умеренное, изолированное и преходящее повышение уровня трансаминаз без каких-либо клинических признаков, особенно в начале лечения. Если это происходит, рекомендуется проводить больше лабораторных исследований (в частности, протромбиновое время), в случае необходимости следует пересмотреть дозировку и повторить тесты на основе изменения параметров. Обычно рекомендуется прекратить лечение, если уровень трансаминазы превышает в три раза верхнюю границу нормы.

Лечение может быть восстановлено в минимальной эффективной дозировке по возвращении уровня трансаминаз в норму. Если уровень в который раз повышается при этих условиях и достигает значений, больших или равных трехкратным нормальным, рекомендуется полностью отменить лечение. Отменять лечение из-за повышенного уровня трансаминаз нужно постепенно, а дозировку уменьшать через ± 1 неделю, в зависимости от ежедневной дозы. Выбор заменяемого противоэпилептического препарата остается на усмотрение

врача и зависит от типа эпилепсии.

Дети до 3 лет

Детям до 3 лет рекомендуется применять Депакин Энтерик 300 только в качестве монотерапии и только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита для этой возрастной группы (см. Раздел «Особенности применения»).

Следует избегать одновременного назначения детям в возрасте до 3 лет производных салицилатов в связи с риском гепатотоксичности.

Оценка времени кровотечения и показатели свертывания крови

Рекомендуется выполнять анализы крови (развернутый анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценка времени кровотечения и показатели свертывания крови) до назначения препарата, а также перед проведением любых хирургических вмешательств и в случае возникновения гематом или спонтанных кровотечений (см. Раздел «Побочные реакции»).

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость уменьшить дозу. Поскольку иногда очень сложно интерпретировать данные по концентрации препарата в плазме крови, дозу необходимо корректировать в зависимости от полученного клинического эффекта.

Панкреатит

Сообщалось про панкреатит в исключительных случаях; поэтому пациенты с острой болью в животе должны немедленно пройти медицинское обследование. Если возникает панкреатит, прием вальпроата необходимо прекратить.

Иммунологические нарушения

Хотя, как известно, вальпроат натрия вызывает иммунологические нарушения лишь в исключительных случаях, для пациентов с системной красной волчанкой следует взвесить пользу и риск применения этого препарата.

Недостаточность ферментов цикла мочевины. При подозрении на недостаточность ферментов цикла образования мочевины необходимо проводить метаболические исследования до начала лечения из-за риска развития гипераммониемии при применении вальпроата.

Сахарный диабет

У больных сахарным диабетом, получающих лечение вальпроатом, некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут искажать интерпретацию тестов на кетонурию из-за ошибочных положительных значений.

Увеличение массы тела

В начале лечения пациента следует проинформировать о риске увеличения массы тела и об ответных мерах, которые следует принять для уменьшения этого эффекта.

Карбапенемы. Одновременное применение препарата Депакин Энтерик 300 мг и карбапенемов не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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.

Эстрогенсодержащие препараты. Одновременное применение препарата 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) при начале применения эстрогенсодержащих средств или при их отмене. Напротив, вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Вспомогательные вещества

Это лекарственное средство содержит 47 мг натрия в каждой таблетке.

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

Пациентов следует предупреждать о рисках, связанных с управлением транспортными средствами или работе с другими механизмами, особенно в случае возникновения неврологических побочных эффектов (сонливость и т.п.) (см. Раздел «Побочные реакции»). Также пациентов следует предупреждать о риске возникновения сонливости, особенно если они получают комплексную противосудорожную терапию или одновременную терапию бензодиазепинами

(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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 для лечения эпилепсии;
- женщинам репродуктивного возраста, для которых не выполнены условия Программы предотвращения беременности (см. раздел «Противопоказания», «Особенности применения»).

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения.

Для женщин, которые планируют забеременеть, необходимо приложить все усилия, чтобы заменить вальпроат приемлемым альтернативным средством лечения до зачатия ребенка.

Женщины репродуктивного возраста.

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»).

Тератогенность и влияние на внутриутробное развитие.

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, женщина должна получить дополнительные консультации по риску применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения по планированию

семьи.

Беременные женщины. Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (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 нерожденного ребенка.

Если на основании тщательной оценки рисков и пользы решено продолжать лечение вальпроатом во время беременности, 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 случаям лечения во время беременности.

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

Прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, которые могут возникнуть при любой беременности. Однако имеющиеся данные не подтверждают, что это предотвращает родильным дефектам или порокам развития через экспозицию препарата.

Риск применения вальпроата во время беременности. Применение вальпроата в качестве монотерапии или в составе политерапии, в т. ч. с другими антиэпилептиками, часто связано с отклонениями от нормы течения 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.

Вальпроат продемонстрировал способность пересекать плацентарный барьер как у животных, так и у человека (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Врожденные пороки развития. Данные, полученные при мета, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования показали, что в 10,73% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом в период беременности, были врожденные пороки развития (95% ДИ: 8 , 16-13,29). Такой риск значительных 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 удастся.

Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении частоты малых и больших пороков развития. Часто 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.

Влияние вальпроата в утробе матери также может нанести вред слуху или привести к глухоте через деформации уха и/или носа (побочный эффект) и/или прямое токсическое действие на функцию слуха. Описаны случаи односторонней и двухсторонней потери или нарушения слуха. Однако результаты не были уведомлены для всех случаев. В большинстве из тех случаев, о которых сообщалось, восстановление слуха не произошло.

Нарушения развития. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция препарата может вызвать нежелательные эффекты относительно умственного и физического развития детей, подвергали его воздействию. Этот риск, вероятно, является дозозависимым, однако установить на основании имеющихся данных пороговое значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удастся. Точный период беременности, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, и возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключен.

Исследование при участии детей дошкольного возраста, которые 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), которые 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.

Перед родами. Перед родами у женщины 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 неонатальном периоде. 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 про афибриногенемию, 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.

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.

Кормление грудью. Вальпроат выводится в грудное молоко в концентрации, которая 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, что следует прекратить кормление грудью или прекратить/воздержаться от приема препарата Депакин Энтерик 300, 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 (см. Раздел «Побочные реакции»). В случаях, о которых было сообщено, отмечается, что фертильная дисфункция является обратимой

Способ применения и дозы

Рекомендуемая средняя суточная доза вальпроата натрия составляет 20-30 мг/кг для детей и взрослых. Суточные дозы более 35 мг/кг для детей и 30 мг/кг для взрослых очень редко необходимы при монотерапии препаратом.

Терапевтический эффект, как правило, наблюдается, когда концентрация в плазме крови достигает 40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л).

Дозу следует уменьшить, если концентрации препарата в плазме крови превышают 200 мг/л (1388 мкмоль/л). Уровень препарата в плазме крови рекомендуется определять при применении дозы 50 мг/кг в сутки или выше.

Образцы крови для определения концентрации вальпроевой кислоты желательно брать утром перед приемом первой дозы препарата.

Монотерапия первой линии. Независимо от возраста пациента лечение вальпроатом натрия следует начинать постепенно: начальная доза должна составлять примерно 10 мг/кг с последующим повышением на 5 мг/кг каждые 2-3 дня, чтобы достичь оптимальной дозы в течение примерно 1 недели. Лечение препаратом требует постепенного титрования.

Комбинация с другими противоэпилептическими средствами. Дозу препарата титруют постепенно, в течение примерно 2 недель до достижения оптимальной дозы, которая, как правило, аналогична дозе, которая применяется при монотерапии, или иногда может быть несколько выше. Поэтому следует применять начальную дозу 10 мг/кг, которую постепенно увеличивать на 5 мг/кг каждые 2-3 дня.

При добавлении препарата к комбинированному лечению с другими противоэпилептическими средствами их дозы следует уменьшить минимум на четверть по двум причинам: из-за индукции ферментов эти препараты увеличивают скорость метаболизма, а, следовательно, и клиренс вальпроевой кислоты, а также из-за того, что вальпроевая кислота замедляет метаболизм других противоэпилептических средств.

Замена других противоэпилептических средств вальпроатом натрия или замена препарата натрия другими противоэпилептическими средствами. Если планируется заменить противоэпилептическое препарат, применявшийся ранее, на вальпроат, то предыдущее средство следует отменять постепенно. Такая замена должна осуществляться в течение 2-4 недель, но продолжительность периода, когда идет замена, увеличивается в случае, если пациент уже давно болеет эпилепсией, эпилептические припадки должным образом не контролируются или предшествующая терапия проводилась в течение длительного периода времени или схема лечения включала фенобарбитал, примидон и/или фенитоин.

Начальная доза вальпроата натрия составляет 5 мг/кг с последующим повышением на 5 мг/кг каждые 4-5 дней, чтобы достичь оптимальной дозы в течение примерно 2-3 недель.

Если осуществлять замену препарату натрия другим противоэпилептическими средствами, то переход следует осуществлять путем постепенного снижения дозы одного препарата и постепенного увеличения дозы другого. Суточные дозы уменьшать постепенно на 5-10 мг/кг/сутки каждые 2-3 дня.

Суточную дозу распределять на 3-4 приема.

Пациентам с хорошо контролируемой эпилепсией можно принимать препарат один раз в сутки в дозе от 20 до 30 мг/кг.

Препарат желательно принимать во время еды, таблетки необходимо проглатывать целиком.

Если лечение вальпроатом натрия необходимо полностью отменить, суточную дозу следует снижать постепенно на 5-10 мг/кг/сутки каждые 2-3 дня.

Через процесс удлиненного высвобождения действующего вещества препарата и учитывая природу вспомогательных веществ в составе препарата инертная матрица не всасывается в желудочно-кишечном тракте, а с калом после высвобождения действующего вещества.

Пациенты с почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы из-за увеличения концентрации вальпроевой кислоты в крови. Это увеличение вызывает снижением концентрации альбумина в плазме крови и почечной экскреции несвязанных метаболитов, обязательно следует учитывать и соответствующим образом уменьшать дозы препарата.

Пациенты с печеночной недостаточностью. У пациентов, получавших вальпроат, описаны случаи нарушения функции печени, в том числе тяжелая печеночная недостаточность (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Пациенты пожилого возраста. Изменения фармакокинетических показателей (увеличение объема распределения и уменьшения связывания с альбуминами плазмы крови, что приводит к увеличению концентрации вальпроевой кислоты в крови). Однако эти изменения, как правило, имеют ограниченное клиническое значение. Дозу следует определять в зависимости от клинического эффекта (контроль эпилептических приступов) и концентрации препарата в крови.

Дети и подростки женского пола, женщины репродуктивного возраста и беременные женщины. Лечение препаратом нужно начинать и проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии. Лечение этим препаратом следует назначать только в том случае, когда другие виды терапии неэффективны или не переносятся пациентами. Вальпроат назначается и отпускается в соответствии с условиями Программы предотвращения беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»); пользу и риск применения этого препарата необходимо тщательно просматривать при регулярном оценке лечения. Как правило, препарат Депакин

Энтерик 300 следует назначать как монотерапию в самой низкой дозе, при которой наблюдается эффект лечения, и, если возможно, в виде лекарственной формы с пролонгированным высвобождением во избежание высоких пиковых концентраций в плазме крови. Суточную дозу нужно разделять по крайней мере на два приема (см. Раздел «применений в период беременности и кормления грудью»).

Дети

Для детей до 11 лет наиболее приемлемыми лекарственными формами для применения являются сироп и капли для перорального приема.

Передозировка

Могут наблюдаться различные клинические проявления, от умеренной симптоматики (сонливость, седация и т.д.) к тяжелому отравлению с запятой, гипотонией мышц, гипорефлексия, миоз, угнетением дыхания и метаболическим ацидозом, артериальной гипотензии и сосудистым коллапсом/шоком.

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 экстраренальную очистку крови.

У детей при умеренном передозировке чаще всего наблюдается такой симптом, как сонливость.

Однако симптомы могут быть разными, и сообщалось о случаях судорог на фоне очень высоких уровней препарата в плазме крови. Были описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга.

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

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

Уровни в плазме или сыворотке крови не обязательно коррелируют с признаками отравления.

Лечение передозировки в условиях стационара должно быть симптоматическим: промывание желудка может быть полезным в пределах 10-12 часов после приема препарата необходим мониторинг сердечно-сосудистой и дыхательной функций.

В случае массивной передозировки успешно использовались заместительное переливание крови и гемодиализ, но следует учитывать, что диализу подвергается только свободная фракция препарата, составляет примерно 10% от его общего содержания.

В некоторых отдельных случаях успешно применялся налоксон.

После преодоления острой фазы отравления следует возобновить лечение вальпроатом в минимальной эффективной дозе, чтобы избежать риска развития эпилептического статуса.

Побочные реакции

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

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

Со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: анемия, частая тромбоцитопения (см. Раздел «Особенности применения»).

Нечасто: панцитопения, лейкопения.

Редко: аплазия костного мозга, в том числе настоящая эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

Метаболические и алиментарные расстройства.

Часто: гипонатриемия. Увеличение массы тела. Поскольку увеличение массы тела может привести к ухудшению клинических симптомов синдрома поликистозных яичников, массу тела необходимо тщательно контролировать.

Редко: гипераммониемия (см. Раздел «Особенности применения»). 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, необходимы дополнительные обследования (см. Также раздел «Особенности применения»);

ожирение. Сообщалось о снижении минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительное время лечения вальпроатом натрия. Механизм, с помощью которого вальпроат натрия влияет на костный метаболизм, не определен.

Сообщалось о случаях дефицита карнитина после применения вальпроевой кислоты. Этот дефицит проявляется преимущественно в виде повышенной утомляемости, общей слабости и миалгии. В случае возникновения таких симптомов следует рассмотреть возможный дефицит карнитина, обусловлен вальпроевой кислотой.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, которые могут быть необратимыми, ступор *, сонливость, судороги *, ухудшение памяти, головная боль, нистагм или головокружения могут возникнуть через несколько минут после инъекции и спонтанно проходят через несколько минут.

Нечасто: кома *, энцефалопатия, летаргия (см. Ниже), обратный синдром паркинсонизма, атаксия, парестезии, обострение судом, головокружение (при внутривенной инъекции головокружение может возникнуть в течение нескольких минут этот эффект, как правило, исчезает в течение нескольких минут).

Редко: обратная деменция с атрофией головного мозга, когнитивные расстройства, диплопия.

* Сообщалось о случаях ступора или летаргии, иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии). Эти явления были единичными или были связаны с увеличением количества случаев судом на фоне лечения. Они уменьшались после отмены препарата или снижения дозы. Чаще всего такие эффекты возникают при комплексном лечении (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата натрия.

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 эпигастральной области, диарея, которые могут наблюдаться в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без необходимости отменять препарат.

* Также наблюдается через несколько минут после инъекции и самопроизвольно проходит через несколько минут.

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, обратный синдром Фанкони. Однако механизм этих эффектов препарата пока не выяснен.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: гиперчувствительность, транзиторная и/или дозозависимая алопеция, поражения ногтей и ногтевого ложа.

Нечасто: ангионевротический отек, сыпь, поражение 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 или DRESS-синдром (синдром медикаментозного высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой).

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»).

Со стороны сосудов.

Часто: кровотечение.

Нечасто: васкулит.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Нечасто: гипотермия, тяжелые периферические отеки.

Гепатобилиарной системы.

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

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Редко: стерильность у мужчин, поликистоз яичников.

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: 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.

Исследование.

Часто: увеличение массы тела *

Редко: снижение уровня факторов коагуляции (не менее одного), патологические результаты тестов на коагуляцию (например, увеличение протромбинового времени, увеличение 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 биотина/дефицит биотинидазы.

* Поскольку увеличение массы тела может привести к ухудшению клинических симптомов синдрома поликистозных яичников, массу тела необходимо тщательно контролировать (см. Раздел «Особенности применения»).

Были отмечены другие изменения в результатах лабораторных исследований, которые предусматривают повышение уровня определенных ферментов: АСАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, амилазы. Поскольку эти изменения могут быть зависимыми от дозы и преходящими, их следует контролировать и корректировать лечение (уменьшение дозы или прекращения лечения) на основе курса и степени изменений (например, приостановление лечения, если печеночные трансаминазы превышают в три раза верхнюю границу нормы).

Сообщение про подозреваемые побочные реакции.

Сообщение про подозреваемые побочные 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 реакциях через национальные системы сообщений.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

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

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 10 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Санофи-Авентис С.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ктра. С-35 (Ла Батллориа-Осталрик, км 63,09) 17404 Риеллс и Виабреа, (Жирона), Испания.

Источник инструкции

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