Депакин Хроносфера



Код АТХ:

- N03AG01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Вальпроевая кислота

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	66.66 мг
вальпроевая кислота	29.03 мг
в пересчете на вальпроат натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 101.26 мг, глицерола дибегенат - 106.05 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) - пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) - пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	166.76 мг
вальпроевая кислота	72.61 мг
в пересчете на вальпроат натрия	250 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 253.32 мг, глицерола дибегенат - 265.3 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) - пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) - пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	333.3 мг
вальпроевая кислота	145.14 мг
в пересчете на вальпроат натрия	500 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 506.31 мг, глицерола дибегенат - 530.25 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) - пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) - пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	500.06 мг
вальпроевая кислота	217.75 мг
в пересчете на вальпроат натрия	750 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 759.64 мг, глицерола дибегенат - 795.55 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) - пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) - пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	666.6 мг
вальпроевая кислота	290.27 мг
в пересчете на вальпроат натрия	1000 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый - 1012.63 мг, глицерола дибегенат - 1060.5 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) - пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) - пачки картонные.

* добавляют разбрызгиванием после процесса охлаждения расплава и выражают в процентах от количества четырех других компонентов: 0.7% (приблизительное количество, абсорбируемое на гранулах: 0.56%).

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсии. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на GABA-эргическую систему: повышает содержание GABA в ЦНС и активирует GABA-эргическую передачу.

Депакин Хроносфера представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации препарата в течение суток.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность вальпроевой кислоты при пероральном применении близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль. C_{max} препарата в плазме достигаются примерно через 7 ч после приема внутрь.

По сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, эквивалентные дозы препарата Депакин Хроносфера характеризуются более длительной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более линейной корреляцией между дозами и плазменной концентрацией вальпроевой кислоты (общей концентрации и концентрации свободной фракции). Кроме того, C_{max} и C_{max} свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме являются более низкими (снижение составляет около 25%), но при этом имеется относительно более стабильная

фаза плато плазменных концентраций от 4 до 14 ч после приема, величина колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин Хроносфера по сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, уменьшается вдвое в результате чего вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток.

При курсовом приеме препарата C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата) При сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

Распределение

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела, у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела. В связи с уменьшением величины колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин Хроносфера, вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток по сравнению с лекарственной формой вальпроевой кислоты с немедленным высвобождением.

Связывание вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое. Вальпроевая кислота проникает в спинномозговую жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови, то есть, близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

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

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

Выведение

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

При применении вальпроевой кислоты в монотерапии ее $T_{1/2}$ составляет 12-17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. $T_{1/2}$ у детей старше 2 месяцев близок к таковому у взрослых.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связывание с белками плазмы крови уменьшается.

При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8.5-20%.

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

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (510%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Показания к применению:

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

— для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;

— для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее;

— лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У **грудных детей (начиная с 6 месяца жизни) и детей** (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами):

— для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;

— для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее;

— профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

Относится к болезням:

- Судороги

Противопоказания:

— острый гепатит;

— хронический гепатит;

— тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;

— тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;

— тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;

— печеночная порфирия;

— геморрагический диатез, тромбоцитопения;

— комбинация с мефлохином;

— комбинации с препаратами зверобоя продырявленного;

— детский возраст до 6 месяцев;

— повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата.

С *осторожностью*

— при заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;

— при беременности;

— при врожденных ферментопатиях;

— при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);

— при почечной недостаточности (требуется коррекция дозы);

— при гипопротеинемии;

— у пациентов, получающих несколько противосудорожных препаратов из-за повышенного риска поражения печени;

— при одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);

— при одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

— при одновременном приеме фенобарбитала, примидина, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);

— при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);

— при одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).

Способ применения и дозы:

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

Депакин Хроносфера представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и, соответственно, более равномерное в течение суток ее распределение в тканях.

Биполярные аффективные расстройства

Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента. Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эпилепсия

В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

— для **детей (до 14 лет)** - 30 мг/кг массы тела;

— для **подростков 14-18 лет** - 25 мг/кг массы тела;

— для **взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше)** - 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст пациентов	**Масса тела**	**Средняя суточная доза***
Грудные дети в возрасте от 6 до 12 мес	Около 7.5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	Около 10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	Около 15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7 до 14 лет	Около 25-40 кг	750-1200 мг
Подростки от 14 лет	Около 40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

* доза в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия

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

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

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться, главным образом, на основе клинического ответа.

Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты выше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

При переходе с лекарственных форм препарата Депакин немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на Депакин Хроносфера рекомендуется сохранять ту же самую суточную дозу.

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

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами, их следует добавлять постепенно.

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

Хотя у **пациентов пожилого возраста** имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

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

Способ применения

Препарат принимается внутрь.

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

Пакетики Депакин Хроносфера 1000 мг применяются только у взрослых.

Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи. Применение в 1 прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

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

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

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

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

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

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

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия, тромбоцитопения; нечасто - панцитопения, лейкопения. После отмены препарата картина крови возвращается к норме. Редко - нарушения костномозгового кроветворения (включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, агранулоцитоз), макроцитарная анемия, макроцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: часто - кровотечения и кровоизлияния; редко - снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), таких как увеличение протромбинового времени, увеличение АЧТВ, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО. Появление спонтанных синяков и кровотечения требуют отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования.

Со стороны нервной системы: очень часто - тремор; часто - экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут); нечасто - кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко - обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна - седативный эффект, настороженность.

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

Со стороны психики: нечасто - состояние спутанности сознания, агрессивность, ажитация, нарушение внимания (агрессивность, ажитация, нарушение внимания в основном наблюдались у пациентов детского возраста); редко - поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность, нарушения способности к обучению (эти нежелательные реакции в основном наблюдались у пациентов детского возраста).

Со стороны органа слуха: часто - глухота.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота (в т.ч. может возникать через несколько минут после в/в введения препарата и спонтанно исчезать через несколько минут); часто - боли в эпигастрии, диарея (которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии); нечасто - панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - поражения печени, что сопровождается отклонением от нормы показателей функционального состояния печения, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - плевральный выпот.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - энурез, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности, например, крапивница; нечасто - ангионевротический отек; редко - синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), системная красная волчанка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих Депакин Хроносфера™ (механизм влияния препарата Депакин Хроносфера™ на метаболизм костной ткани не установлен).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - преходящая или дозозависимая алопеция (включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза); нечасто - сыпь; редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема; очень редко - гирсутизм, акне.

Со стороны эндокринной системы: нечасто - синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения; редко -

гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: часто - гипонатриемия, увеличение массы тела (т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистоза яичников); редко - гипераммониемия (случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени и необходимости прекращения лечения; случаи гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологических симптомов, в т.ч. развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Со стороны сосудов: нечасто - васкулит.

Со стороны половой системы: часто - дисменорея; нечасто - аменорея; редко - мужское бесплодие.

Общие расстройства: нечасто - нетяжелые периферические отеки.

Передозировка:

Симптомы: клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

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

Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей - промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Применение при беременности и кормлении грудью:

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В *экспериментальных исследованиях* репродуктивной токсичности, проведенных на мышах, крысах и кроликах, показано тератогенное действие вальпроевой кислоты.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими при беременности вальпроевую кислоту в качестве монотерапии, составляла 10.73%. Имеющиеся данные указывают на дозозависимость неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на плод.

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

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

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

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не

исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, Депакин Хроносфера не следует применять при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин Хроносфера или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин Хроносфера, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин Хроносфера. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности.

Перед назначением препарата следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;

- при показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска.

Если после переоценки соотношения пользы и риска принято решение о продолжении лечения препаратом Депакин Хроносфера при беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

До наступления беременности к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут) для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у *новорожденных*, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту при беременности, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали в III триместре беременности вальпроевую кислоту.

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

Экскреция вальпроевой кислоты с грудным молоком низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин Хроносфера можно планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие. Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистоз яичников, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, таких как нейролептики,

ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

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

Примидон

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

Фенитоин

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

Карбамазепин

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

Ламотриджин

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

Зидовудин

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

Фелбамат

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

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

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

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

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

Фелбамат

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

Мефлохин

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

Препараты зверобоя продырявленного

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

Препараты, имеющие сильное связывание с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих сильное связывание с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты

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

Циметидин, эритромицин

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

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

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

Рифампицин

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

Другие взаимодействия

Топирамат

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

Эстроген-прогестагенные препараты

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

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

Клоназепам

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

Миелотоксичные лекарственные средства

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

Особые указания и меры предосторожности:

Перед началом применения препарата Депакин Хроносфера и периодически в течение первых 6 месяцев лечения,

особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

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

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

Тяжелое поражение печени

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3 лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

У детей старше 3 лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникает в течение первых 6 месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

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

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;

- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

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

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения терапии.

Панкреатит

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

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

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин Хроносфера , следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты,

дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

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

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

Пациенты с системной красной волчанкой

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

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном коррекция диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

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

Использование в педиатрии

У детей в возрасте до 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата в качестве монотерапии. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей в возрасте до 3 лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Этанол

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин Хроносфера с бензодиазепинами.

При нарушениях функции почек

Следует с осторожностью применять препарат при почечной недостаточностию.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при остром гепатите, хроническом гепатите, в случях тяжелого гепатита у пациента или в его семейном анамнезе, особенно вызванные лекарственными препаратами, при тяжелых нарушениях функции печени.

Применение в детском возрасте

Средняя суточная доза для **детей, в т.ч. грудных (начиная с 6 месяца жизни)** - 30 мг/кг.

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C; не охлаждать и не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Depakin_Hronosfera