Депакин хроно

Код АТХ:

- N03AG01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Вальпроевая кислота

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой практически белого цвета, продолговатые, с риской с обеих сторон, без запаха или со слабым запахом.

	1 таб.
натрия вальпроат*	199.8 мг
вальпроевая кислота*	87 мг

Вспомогательные вещества: метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) - 105.6 мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) - 7.2 мг, натрия сахарин - 6 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный - 32.4 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) - 4.8 мг, 30% дисперсия полиакрилата - 16 мг, макрогол 6000 - 4.8 мг, тальк - 4.8 мг, титана диоксид - 0.8 мг.

50 шт. - флаконы полипропиленовые (2) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой практически белого цвета, продолговатые, с риской с обеих сторон, без запаха или со слабым запахом.

	1 таб.
натрия вальпроат**	333 мг
вальпроевая кислота**	145 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный - 4 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) - 176 мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) - 12 мг, натрия сахарин - 10 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный - 50 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) - 7.2 мг, 30% дисперсия полиакрилата - 24 мг, макрогол 6000 - 7.2 мг, тальк - 7.2 мг, титана диоксид - 1.2 мг.

30 шт. - флаконы полипропиленовые (1) - пачки картонные.

* сооответствует 300 мг вальпроевой кислоты в 1 таб.
** сооответствует 500 мг вальпроевой кислоты в 1 таб.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противосудорожный препарат, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую активность при всех типах эпилепсий.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с влиянием вальпроевой кислоты на GABA-ергическую систему: препарат повышает содержание GABA в ЦНС и активирует GABA-ергическую передачу.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность вальпроата натрия и вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%.

При приеме таблеток Депакин хроно 500 мг в дозе 1000 мг/сут C_{min} в плазме составляет 44.7±9.8 мкг/мл, а C_{max} в плазме составляет 81.6±15.8 мкг/мл. T_{max} в плазме составляет 6.58±2.23 ч. C_{ss} в плазме достигается в течение 3-4 дней регулярного приема препарата.

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

По сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечно-растворимой оболочкой, препарат в форме таблетки с замедленным высвобождением в эквивалентных дозах характеризуется отсутствием латентного времени абсорбции, пролонгированной абсорбцией, идентичной биодоступностью, меньшим значением C_{max} (снижение C_{max} примерно на 25%), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 ч после приема, более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое.

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в плазме.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко у кормящих матерей. В равновесном состоянии концентрация вальпроевой кислоты в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме.

Метаболизм

Метаболизируется путем бета-, омега- и омега-1-окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выделено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на изоферменты системы цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизм других лекарственных средств, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Выводится в основном с мочой после бета-окисления и конъюгации. $T_{1/2}$ составляет 15-17 ч. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12.7 мл/мин.

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 уменьшаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Значения $T_{1/2}$ у детей в возрасте старше 2 месяцев близки к таковым у взрослых.

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 (10%)

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 концентрации вальпроевой кислоты в плазме. Кроме этого при беременности возможно изменение степени связывания 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:

— лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);

— синдром Леннокса-Гасто;

— лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);

— лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

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

— лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);

— синдром Леннокса-Гасто;

— лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).

Противопоказания:

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

— 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;

— тяжелые нарушения функции поджелудочной железы;

— печеночная порфирия;

— комбинация с мефлохином;

— комбинация с препаратами зверобоя продырявленного;

— детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью

— заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;

— беременность;

— врожденные ферментопатии;

— угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);

— почечная недостаточность (требуется коррекция доз);

— гипопротеинемия;

— пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);

— одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);

— одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

— одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или связываяния с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);

— одновременный прием с карбамазепином (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);

— одновременный прием с топираматом (риск развития энцефалопатии).

Способ применения и дозы:

Депакин хроно предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 17 кг!

Депакин хроно представляет собой лекарственную форму замедленного высвобождения, это позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток.

Таблетки пролонгированного действия Депакин хроно 300 мг или 500 мг можно делить для облегчения приема индивидуально подобранной дозы.

Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их.

Эпилепсия

Суточную дозу врач подбирает индивидуально.

Для предотвращения развития приступов эпилепсии препарат следует применять в минимальной эффективной дозе (особенно при беременности).

Суточную дозу устанавливают в соответствии с возрастом и массой тела пациента. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было обнаружено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальную дозу следует устанавливать в основном по клиническому ответу. Определение уровня

вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

При монотерапии начальная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, затем эту дозу постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

для детей 6-14 лет (масса тела 20-30 кг) - 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);

для подростков (масса тела 40-60 кг) - 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг);

для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) - в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг).

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

Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и 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.

Суточная доза может быть разделена на 1-2 приема, предпочтительно во время еды.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Большинство пациентов, которые уже принимают Депакин в лекарственной форме непролонгированного действия, могут быть переведены на Депакин хроно сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин хроно следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом следует сразу уменьшить дозу противоэпилептического препарата, который пациент принимал ранее, особенно если это фенобарбитал. Отмену противоэпилептического препарата, который пациент принимал ранее, следует проводить постепенно.

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

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

Маниакальные эпизоды при биполярных расстройствах

Взрослые

Суточную дозу следует подбирать индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого в клинических исследованиях также показан приемлемый профиль безопасности для начальной дозы 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела.

Депакин хроно можно принимать 1 или 2 раза/сут. Дозу следует увеличивать как можно быстрее до достижения минимальной эффективной терапевтической дозы.

Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия.

Пациенты, получающие суточную дозу более 45 мг/кг/сут должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При продолжении лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах препарат применяют в индивидуально подобранной минимальной эффективной дозе.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались.

Особые группы пациентов

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 фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

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 - тромбоцитопения; редко - панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка; агранулоцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: сообщалось об изолированном снижении содержания фибриногена в крови и удлинении протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями, особенно при применении в высоких дозах (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов).

Со стороны нервной системы: нечасто - атаксия; очень редко - деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимые в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата, несколько случаев развития ступора и летаргии (иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии; они могут быть изолированными или сочетаться с учащением судорожных припадков (несмотря на лечение), которые становятся реже при отмене препарата или уменьшении его дозы; эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии, в частности с фенобарбиталом или топираматом, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты), экстрапирамидные расстройства (могут быть необратимыми), включая обратимый паркинсонизм, преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость, гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование).

Со стороны психики: нечасто - раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения; редко - изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия; частота неизвестна - галлюцинации.

Со стороны органа слуха: редко - обратимая или необратимая глухота.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна - диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами.

Со стороны пищеварительной системы: часто - в начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней; редко - поражение печени; очень редко - панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - энурез. Имелось несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - преходящая или дозозависимая алопеция; очень редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, сыпь.

Со стороны обмена веществ: часто - изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата; очень редко - гипонатриемия, синдром нарушения секреции АДГ, увеличение массы тела (т.к. ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистоза яичников, следует тщательно следить за пациентками с увеличением массы тела).

Со стороны сосудов: васкулит.

Общие расстройства: очень редко - небольшие периферические отеки.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница.

Со стороны половой системы: частота неизвестна - аменорея и дисменорея, мужское бесплодие.

Передозировка:

Симптомы: кома с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом; описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга. Симптомы могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

При значительной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз благоприятный.

Лечение: в стационаре - промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата; мониторинг и коррекция функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применяли налоксон. В очень тяжелых случаях значительной 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.

На основании имеющихся данных предполагается существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) 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.

В связи с вышеизложенным, Депакин хроно 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 хроно или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин хроно, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин хроно. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности. При назначении препарата необходимо исключить беременность.

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

- при биполярном расстройстве следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;

- при эпилепсии вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после пересмотра соотношения пользы и риска принято решении о продолжении лечения препаратом Депакин хроно 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 с замедленным высвобождением.

За месяц до зачатия и в течение 2 месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут), т.к. это может минимизировать риск 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 гипофибриногенемией и возможно обусловлен 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, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

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

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 хроно матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других *психотропных препаратов, таки как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины* (рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, коррекция дозы соответствующего препарата).

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточную концентрацию *лития*.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *фенобарбитала* в плазме (вследствие 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 плазменной концентрации фенобарбитала.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *примидона* в плазме, что приводит к усилению 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.

Вальпроевая кислота снижает общую концентрацию *фенитоина* в плазме. Кроме того, 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 метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентрации фенитоина и его свободной фракции в крови.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *карбамазепина* сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. 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.

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм *ламотриджина* в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к повышению 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.

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

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

Усиление гипотензивного эффекта *нимодипина* (для приема внутрь и, по экстраполяции, для парентерального введения) 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 плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозу вальпроевой кислоты следует корректировать в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

При сочетании *фелбамата* и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и соответственно увеличивается плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

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

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

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

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

Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови может увеличиваться при одновременном применении *циметидина или эритромицина* (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с *карбапенемами (панипенем, меропенем, имипенем),* приводящее к 60-100 % снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови за 2 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 концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

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

Другое взаимодействие

Одновременное применение вальпроевой кислоты и *топирамата* сопровождалось энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациентам, получающим данную комбинацию необходимо тщательное медицинское наблюдение на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность *эстроген-прогестагенных* препаратов у женщин, применяющих гормональную контрацепцию.

При приеме *этанолом и других потенциально гепатотоксичных препаратов* одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

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

При одновременном применении *лекарственных средств, обладающих миелотоксическим действием*, с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания и меры предосторожности:

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.

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.

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) требует прекращения применения препарата Депакин хроно. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, т.к. они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

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 диагноза 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 хроно, 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 хроно 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.

Контроль лабораторных показателей

Перед началом применения препарата Депакин хроно 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, 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 лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или при необходимости проведения 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).

Использование в педиатрии

У детей в возрасте до 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата Депакин в качестве монотерапии и в специальной лекарственной форме, предназначенной для детей. 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 возникновения сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании вальпроевой кислоты с бензодиазепинами.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность и обсудить с лечащим врачом возможность управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

При применении Депакина Хроно у пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** дозу следует устанавливать в соответствии с их клиническим состоянием.

Применение в детском возрасте

Для **детей в возрасте 6 лет и старше** средняя суточная доза составляет 30 мг/кг.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре ниже 25°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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