

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.10.2009 № 739
Ресстраційне посвідчення
№ UA/10118/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.03.14 № *226*

Заявник, країна: ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine

Виробник, країна: Санофі Вінтроп Індастрія, Франція
Sanofi Winthrop Industrie, France

**ЗМІНИ ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

ДЕПАКІНЕ® CHRONO 500 mg

**ДЕПАКІН ХРОНО® 500 мг,
таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії
по 500 мг № 30 у контейнері**

Діюча редакція	Пропонована редакція
Назва: ДЕПАКІН ХРОНО 500 мг	Назва: ДЕПАКІН ХРОНО® 500 мг

Керівник регуляторного відділу та
патронажного захисту препаратів
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»



С. Ніколасва

Узгоджено з матеріалами
ресстраційного досьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
13.10.2009 № 739
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10118/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДЕПАКІН ХРОНО® 500 мг
(DEPAKINE® CHRONO 500 mg)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію/вальпроева кислота;
1 таблетка містить вальпроату натрію 333 мг, вальпроевої кислоти 145 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 500 мг);

допоміжні речовини: гіпромелоза 4000 (3000 мПа.с), етилцелюлоза (20 мПа.с), кремнію діоксид колоїдний водний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію сахаринат, гіпромелоза (6 мПа.с), макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171), 30 % поліакрилатна дисперсія.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A G01.

Клінічні характеристики. в

Показання.

У дорослих: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами:

- для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
- для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

У дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами:

- для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
- для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

Противоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпромідру або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

- Гострий гепатит.
- Хронічний гепатит.



- Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.
- Печінкова порфірія.
- Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробією (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Діти з масою тіла менше 17 кг.
- Діти віком до 6 років (у зв'язку із ризиком потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Спосіб застосування та дози.

Депакін Хроно® 500 мг – це форма препарату Депакин з уповільненим вивільненням діючої речовини, яка дозволяє знизити максимальну концентрацію діючої речовини в плазмі та забезпечує більш рівномірні концентрації препарату у плазмі впродовж доби.

Обираючи дозу, слід враховувати, що цей лікарський засіб призначають дорослим і дітям з масою тіла понад 17 кг.

Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати у дітей віком до 6 років (існує ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Дозування.

Початкова добова доза препарату зазвичай становить 10–15 мг/кг, потім її підвищують до досягнення оптимальної дози (див. «Початок лікування»).

Середня добова доза становить 20–30 мг/кг. Однак, якщо епілепсія є неконтрольованою при таких дозах, їх можна збільшити при ретельному спостереженні за станом пацієнта.

Для дітей звичайна доза становить 30 мг/кг на добу.

Для дорослих звичайна доза становить 20–30 мг/кг на добу.

Для осіб літнього віку дозу слід встановлювати залежно від рівня контролю над епілепсією.

Добову дозу визначають залежно від віку та маси тіла пацієнта, однак слід також враховувати широкий спектр індивідуальної чутливості до вальпроату.

Встановлено кореляцію між добовою дозою, концентрацією препарату в сироватці крові та терапевтичним ефектом: дозу слід встановлювати на основі клінічної відповіді. Визначення концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі може стати доповненням до клінічного спостереження у випадках, коли епілепсію не вдається адекватно контролювати або коли існує підозра на розвиток побічних ефектів. Діапазон терапевтично ефективних концентрацій вальпроату в плазмі зазвичай становить 40–100 мг/л (300–700 мкмоль/л).

Спосіб застосування.

Приймають внутрішньо.

Добову дозу слід приймати за один або два рази, бажано під час вживання їжі.

Одноразове приймання можливе у випадку добре контрольованої епілепсії.

Таблетку ковтають цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи її.

Початок лікування.

- При переході на Депакін Хроно® 500 мг рекомендується зберігати добову дозу у пацієнтів, належний контроль над захворюванням у яких був досягнутий при застосуванні форм Депакіну із негайним вивільненням діючої речовини.

- Якщо пацієнт вже отримує терапію та приймає інші протиепілептичні препарати, лікування Депакін Хроно® 500 мг слід починати поступово, досягаючи оптимальної дози приблизно через 2 тижні, після чого, залежно від ефективності лікування, зменшують дози препаратів, що приймаються одночасно.

- Якщо пацієнт не приймає будь-які інші протиепілептичні препарати, то дозу слід збільшувати поступово з інтервалом у 2–3 доби, аби досягти оптимальної дози приблизно через тиждень.

- Якщо необхідно, то комбіноване лікування із застосуванням інших протиепілептичних препаратів слід розпочинати поступово (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).



Побічні реакції.

Вроджені, сімейні і генетичні розлади.

- Ризик тератогенних ефектів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку крові і лімфатичної системи.

- Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, яка, як правило, виявляється систематично і без жодних клінічних наслідків.

У пацієнтів із асимптомною тромбоцитопенією, по можливості показане просте зменшення дози препарату із врахуванням рівнів тромбоцитів і ступеня контролю захворювання, що, як правило, призводить до зникнення тромбоцитопенії.

- Повідомлялося про випадки зменшення рівнів фібриногену або збільшення тривалості часу кровотечі (особливо при застосуванні високих доз препарату) – як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів. Рідше повідомлялося про випадки виникнення анемії, макроцитозу, лейкопенії і, у виняткових випадках, – панцитопенії.
- Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.
- Агранулоцитоз.

З боку нервової системи.

- Повідомлялося про випадки таких тимчасових і/або дозозалежних побічних ефектів, як дрібноамплітудний постуральний тремор і сонливість.
- Повідомлялося про випадки атаксії, які спостерігалися нечасто.
- Повідомлялося про екстрапірамідні порушення, які можуть бути необоротними, включаючи випадки минушого синдрому Паркінсона, які спостерігалися рідко.
- Були описані дуже рідкісні випадки порушення когнітивної функції з поступовим виникненням і прогресуючим розвитком, які можуть прогресувати до повної деменції і які є зворотними, зникаючи після припинення лікування за період часу тривалістю від кількох тижнів до кількох місяців.
- Сплутаність свідомості або судоми: при застосуванні вальпроату спостерігалося декілька випадків ступору або летаргії, які іноді призводили до тимчасової коми (енцефалопатії), ізольованої або в поєднанні з парадоксальним посиленням судом, і які проходили після припинення лікування або зменшення дози препарату. Ці стани найчастіше виникають при терапії кількома лікарськими засобами (зокрема фенобарбіталом або топіраматом) або після різкого підвищення дози вальпроату.
- Часто спостерігаються випадки ізольованої і помірної гіперамоніємії без змін з боку показників функції печінки, особливо при терапії кількома лікарськими засобами, і це не повинно призводити до припинення лікування.

Однак також повідомлялося про випадки гіперамоніємії, що супроводжувалася неврологічними симптомами (які навіть можуть прогресувати до розвитку коми), які вимагають додаткових аналізів (див. розділ «Особливості застосування»).

- Також повідомлялося про головний біль.

З боку органів слуху і рівноваги.

- У виняткових випадках повідомлялося про оборотну або необоротну втрату слуху.

З боку шлунково-кишкового тракту.

- На початку лікування в деяких осіб можуть мати місце розлади з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, біль у ділянці шлунка, діарея), які, як правило, зникають через кілька днів без припинення лікування.
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку панкреатиту, при яких вимагається рання відміна препарату. Наслідки іноді можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок і сечовивідних шляхів.

- У виняткових випадках повідомлялося про ураження нирок.
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки енурезу і нетримання сечі.



- Повідомлялось про дуже рідкісні випадки оборотного синдрому Фанконі, але механізм виникнення досі не відомий.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

- Повідомлялося про тимчасове і/або дозозалежне випадіння волосся.
- Спостерігалися такі шкірні реакції, як екзантематозні висипання. Повідомлялося також про окремі випадки розвитку синдрому Лайелла, синдрому Стівенса-Джонсона і мультиформної еритеми.

Судинні розлади

- Васкуліт

Метаболічні та аліментарні розлади.

- Дуже рідкісні випадки гіпонатріємії.
- Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

Загальні розлади і реакції в місці введення.

- Спостерігалися випадки збільшення маси тіла. Збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку синдрому полікістозу яєчників, тому маса тіла пацієнтів має ретельно моніторуватися (див. розділ «Особливості застосування»).
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки появи периферичних набряків (нетяжкі).

З боку імунної системи.

- Ангіоневротичний набряк, синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозінофілією і системними проявами [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms]) або синдром підвищеної чутливості до лікарського засобу.

Гепатобіліарні розлади.

- Захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку репродуктивної системи і молочних залоз.

- Повідомлялося також про випадки аменореї і порушення менструального циклу.
- Безпліддя чоловіків.

З боку психіки.

- Дізорієнтація.

Передозування. Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, гіпорефлексією, міозом, пригніченням дихання та явищами метаболічного ацидозу.

Описані також декілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару повинна включати промивання шлунка, якщо є показання, підтримання ефективного діурезу, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи. У дуже серйозних випадках проводять діаліз.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описані декілька випадків передозування, які закінчилися летально.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

За наявними даними не рекомендується застосовувати вальпроат натрію під час усього періоду вагітності, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції.

Ризик виникнення вроджених вад розвитку плода, спричинених вальпроатом натрію, у вагітних жінок, які приймають цей препарат, у 3-4 рази вище, ніж серед загальної групи пацієнтів, у якій він становить 3 %. Найчастіше спостерігаються вади, пов'язані із порушенням закриття ембріональної нервової трубки (приблизно 2-3 %), лицьова дисморфія, щілини губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок та органів сечостатевої системи, а також деформації кінцівок.



Сред

Найважливішими факторами ризику виникнення подібних вроджених вад розвитку є приймання препарату у дозах, що перевищують 1000 мг на добу, та комбіноване застосування з іншими протисудомними засобами.

Наявні епідеміологічні дані не вказують на зниження загального коефіцієнта розумового розвитку у дітей, матері яких приймали вальпроат натрію під час вагітності. Однак у цих дітей зафіксовано незначне уповільнення розвитку мови та/або значно частіше відвідання логопеда чи застосування коригувальних заходів. Крім цього, описано декілька випадків аутизму та пов'язаних з цим розладів у дітей, матері яких під час вагітності приймали вальпроат натрію. Необхідно проводити додаткові дослідження для того, щоб підтвердити чи спростувати усі ці дані.

Якщо жінка планує вагітність.

Якщо жінка планує вагітність, необхідно розглянути можливість застосування інших методів лікування.

Якщо не можна уникнути застосування вальпроату натрію (або немає альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та надавати перевагу застосуванню форм пролонгованої дії, а якщо це неможливо, то розподілити дозу на декілька прийомів, щоб уникнути досягнення максимальних концентрацій вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

До цього часу не отримано доказів, що підтверджують ефективність додаткового застосування фолієвої кислоти у жінок, які під час вагітності приймали вальпроат натрію. Однак, з урахуванням її позитивного впливу в інших клінічних ситуаціях, фолієва кислота може призначатися у дозі 5 мг на добу за місяць до та протягом перших двох місяців після зачаття. Незалежно від того, приймає пацієнтка фолієву кислоту чи ні, спеціальне обстеження на наявність вад розвитку плода буде однаковим.

Вагітність.

Якщо немає іншої можливості, крім продовження лікування вальпроатом натрію (або не існує альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та, по можливості, уникати доз, що перевищують 1000 мг на добу.

Незалежно від того, приймає пацієнтка фолієву кислоту чи ні, спеціальне обстеження на наявність вад розвитку плода буде однаковим.

Перед пологами.

У матерів перед пологами слід провести коагуляційні тести, зокрема визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі та час згортання крові (активованій частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ)).

У новонароджених.

У новонароджених, матері яких приймали цей лікарський засіб під час вагітності, може виникати геморагічний синдром, не пов'язаний із дефіцитом вітаміну К.

Нормальні показники гемостазу у матері не виключають можливості порушення гемостазу у новонародженого. Тому у новонародженого обов'язково визначають кількість тромбоцитів, рівень фібриногену у плазмі та аЧТЧ.

Крім цього, повідомлялося про випадки гіпоглікемії у новонароджених протягом першого тижня життя.

Лактація період годування груддю.

Екскреція вальпроату натрію із грудним молоком є досить низькою. Однак з урахуванням питань, які постають у зв'язку із наявними даними про уповільнення розвитку мови у немовлят, матері яких під час вагітності приймали цей препарат (див. вище), пацієнткам краще відмовитися від грудного вигодовування дитини.

Діти. Препарат призначають дітям з масою тіла понад 17 кг.

Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років (існує ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).



Особливості застосування.

Застереження.

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжких нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У випадку застосування дивальпроату це насамперед стосується внесення змін у схему комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування.

В організмі людини діюча речовина препарату перетворюється на вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій же трансформації, щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти (наприклад дивальпроат, вальпромід).

Порушення функції печінки.

Умови виникнення.

Існують поодинокі повідомлення про тяжкі, а іноді й летальні випадки ураження печінки.

Групу підвищеного ризику становлять немовлята та діти віком до 3 років із тяжкою епілепсією, особливо епілепсією, що пов'язана з ушкодженням головного мозку, затримкою психічного розвитку та/або вродженим метаболічним чи дегенеративним захворюванням нервової системи. У дітей старше 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ушкодження печінки спостерігалось протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2-12 тижнів, та найчастіше при комплексній протиепілептичній терапії.

Можливі ознаки.

Рання діагностика ґрунтується переважно на клінічних симптомах. Насамперед слід брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати появі жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. «Умови виникнення»):

- по-перше, загальні неспецифічні симптоми, такі як астенія, анорексія, втомлюваність, сонливість, які зазвичай виникають раптово та іноді супроводжуються багаторазовим блюванням і болем у животі;
- по-друге, рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання курсу лікування.

Рекомендується поінформувати пацієнта (а якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі таких клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження, необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби.

Виявлення.

Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. Серед традиційних аналізів найважливішими є тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, зокрема рівень протромбіну. При виявленні занадто низького рівня протромбіну, особливо якщо це супроводжується змінами у інших лабораторних показниках (значне зниження рівня фібриногену та факторів зсідання крові, підвищення рівня білірубину та рівнів трансаміназ – див. розділ «Особливості застосування») лікування вальпроатом слід припинити. Як застережний захід слід припинити застосування похідних саліцилатів, якщо ці препарати призначені одночасно, оскільки вони використовують ті ж самі шляхи метаболізму.

Панкреатит.

Вкрай рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Групу особливого ризику становлять діти молодшого віку.

Панкреатит, який супроводжується негативними наслідками, найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку



КОПІЯ ВІРНА

Срещ

або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію.

Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик виникнення летальних випадків значно зростає.

У випадку появи гострого болю в животі або таких ознак з боку шлунково-кишкового тракту, як нудота, блювання і/або втрата апетиту, слід зважити можливість розвитку панкреатиту, і у пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози показана відміна препарату, а також повинні вживатися належні альтернативні терапевтичні заходи.

Жінки дітородного віку

Цей лікарський засіб не повинен застосовуватися у жінок дітородного віку, якщо в цьому немає очевидної потреби (тобто в ситуаціях, коли інші засоби не ефективні або не переносяться). Ця оцінка повинна проводитися до першого призначення Депакін Хроно® 500 мг або тоді, коли жінка дітородного віку, яка проходить лікування із застосуванням препарату Депакін Хроно® 500 мг, планує завагітніти. Під час лікування жінки дітородного віку повинні вживати ефективних заходів контрацепції.

Ризик суїциду

Повідомлялося про схильність до суїциду і суїцидальну поведінку у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням протиепілептичних засобів за декількома показаннями. Мета-аналіз даних, отриманих в результаті рандомізованих контрольованих із застосуванням плацебо випробувань протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику схильності до суїциду і суїцидальної поведінки. Причини цього ризику не відомі, а доступні дані не дають можливості виключити підвищення ризику через присутність натрію вальпроату.

Таким чином, пацієнти повинні проходити ретельний моніторинг на предмет будь-яких ознак схильності до суїциду і суїцидальної поведінки, а також повинна враховуватися можливість належного лікування. Пацієнтам (і їхнім медичним кураторам) слід рекомендувати консультиватися з медичними працівниками у випадках виявлення ознак схильності до суїциду або суїцидальної поведінки.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Не рекомендується застосовувати цей лікарський засіб спільно з ламотриджином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасно застосовувати вальпроєву кислоту і карбапенемові засоби не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи при застосуванні.

Лабораторне дослідження функції печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання») та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, як і при лікуванні іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів.

У цьому випадку рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначити рівень протромбіну) і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

У дітей віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат виключно у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи.

Перед початком терапії або хірургічного втручання, а також у випадку появи спонтанних гематом чи кровотеч, рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

У дітей слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів, оскільки при цьому



зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ (див. розділ «Особливості застосування») та кровотечі.

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпроєвої кислоти у плазмі крові та відповідно зменшити дозу препарату.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із дефіцитом ферментів циклу сечовини. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою.

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового тракту (анорексія, блювання, випадки цитолізу), летаргією або комою в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у випадку смерті немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натщесерце та після прийому їжі.

Хоча при лікуванні вальпроатом порушення функції імунної системи спостерігалось вкрай рідко, слід ретельно зважити потенційну користь від застосування вальпроату та потенційний ризик при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла, а також вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму.

Починаючи лікування, необхідно переконатися у відсутності вагітності у жінок дітородного віку, а також у тому, що вони користувалися ефективними засобами контрацепції перед початком лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Під час лікування вальпроатом вживати алкогольні напої не рекомендується.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Пацієнтів, які керують транспортними засобами та працюють із механізмами, слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або одночасного застосування інших медичних препаратів, які можуть посилювати сонливість.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити судомні або знижувати судомний поріг, повинно бути враховане, або не рекомендоване чи взагалі протипоказане, залежно від можливого ризику. До таких препаратів належить більшість антидепресантів (іміпраміни, селективні інгібітори захоплення серотоніну), нейролептики (фенотіазини та бутирофенони), мефлохін, хлорохін, бупропріон, трамадол.

Протипоказані комбінації.

З мефлохіном: ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та конвульсантним ефектом мефлохіну.

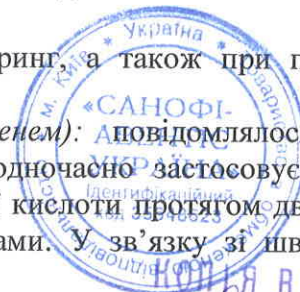
Звіробій звичайний: ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

Комбінації, що не рекомендуються.

З ламотриджином: Депакін Хроно® 500 мг послаблює метаболізм ламотриджину і майже вдвічі збільшує середній період напіввиведення ламотриджину. Ця взаємодія може призводити до посилення токсичної дії ламотриджину, зокрема до виникнення тяжких шкірних реакцій.

Таким чином, рекомендується здійснювати клінічний моніторинг, а також при потребі повинні коригуватися дози (зменшуватися доза ламотриджину).

З карбапенемовими засобами (паніпенем, меропенем, іміпенем): повідомлялося про зменшення рівнів вальпроєвої кислоти в крові, коли вона одночасно застосовується з карбапенемовими засобами, в результаті чого рівні вальпроєвої кислоти протягом двох діб зменшуються на 60-100 %, що іноді супроводжується судомами. У зв'язку зі швидким



виникненням і обсягом зменшення одночасне застосування карбапенемових засобів у стабілізованих пацієнтів, які приймають вальпроєву кислоту, повинно уникатися (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо лікування цими антибіотиками уникнути неможливо, то повинен здійснюватися ретельний моніторинг рівня препарату Депакін Хроно® 500 мг в крові.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні.

З азтреонамом: ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

З карбамазепіном: збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі крові та корекція їхнього дозування.

З фелбаматом: Поєднання фелбамату і вальпроату зменшує показник виведення вальпроєвої кислоти на 22%-50%, тому збільшує концентрацію вальпроєвої кислоти в плазмі крові. Вальпроєва кислота може зменшувати середній показник виведення фелбамату майже на 16%.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрації фелбамату у плазмі та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни.

З фенобарбіталом (та, як екстраполяція, з примідонем): підвищення концентрації фенобарбіталу в плазмі крові з ознаками передозування у зв'язку з пригніченням печінкового метаболізму, яке найчастіше спостерігається в дітей. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу або примідону. Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седації; зокрема визначення рівнів обох протиепілептичних препаратів у крові.

З фенітоїном (та, як екстраполяція, фосфенітоїн): зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція їхнього дозування.

З топіраматом: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти, при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у випадку появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

З рифампіцином: ризик судом у зв'язку з прискоренням печінкового метаболізму вальпроату рифампіцином. Клінічний і лабораторний моніторинг, а також, можливо, коригування дози протисудомного засобу протягом лікування рифампіцином і після його припинення.

Із зидовудином: ризик посилення побічних дій зидовудину, зокрема гематологічних ефектів, у зв'язку зі сповільненням його метаболізму вальпроєвою кислотою. Регулярний клінічний і лабораторний моніторинг. Для перевірки на предмет анемії протягом перших двох місяців застосування цієї комбінації повинен виконуватися аналіз крові.

Комбінації, які слід брати до уваги.

З німодипіном (перорально, та, як екстраполяція, парентерально): посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроату).



Світлана

Інші види взаємодії.

Протиепілептичні препарати з пригнічувальними ферментативними ефектами (включаючи фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін) знижують сироваткову концентрацію вальпроату. Дози повинні бути відкореговані на основі клінічного ефекту та рівнів у крові у випадку комбінованої терапії.

З циметидином та еритроміцином: підвищення сироваткових рівнів вальпроату як результат сповільнення печінкового метаболізму при одночасному застосуванні з циметидином та еритроміцином.

З аспірином: у випадку супутнього застосування вальпроату та агентів з високим рівнем зв'язування з протеїнами плазми крові (аспирин) може виникнути підвищення вільного сироваткового рівня вальпроєвої кислоти.

З літієм: Депакін Хроно® 500 мг не впливає на рівень літію в сироватці.

З пероральними контрацептивами: вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему

Препарат чинить протисудомну дію при різних видах судом у тварин та різних типах епілепсії у людини.

Дані експериментальних та клінічних досліджень вальпроату вказують на існування двох механізмів протисудомної дії препарату.

Перший механізм – це прямий фармакологічний ефект, пов'язаний з концентрацією вальпроату в плазмі та головному мозку.

Другий механізм, очевидно, є непрямим. Він, найімовірніше, пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються в мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану. Найбільш імовірною є гіпотеза про те, що після введення вальпроату підвищується рівень гама-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат знижує тривалість проміжної фази сну та одночасно збільшує фазу повільно-хвильового сну.

Фармакокінетика.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що:

- біодоступність вальпроату в крові при пероральному застосуванні близька до 100 %.

Речовина в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, що швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у цереброспінальній рідині близька до концентрації його вільної фракції у плазмі крові.

- Період напіввиведення становить від 15 до 17 годин.

Мінімальна концентрація препарату у плазмі крові, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, становить 40-50 мг/л. Ця концентрація може коливатися від 40 до 100 мг/л. Якщо необхідно досягти вищих концентрацій препарату у плазмі крові, то необхідно зважити очікувану користь та ризик появи небажаних явищ, зокрема дозозалежних. Однак, якщо концентрації у плазмі залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

- Рівноважна концентрація у плазмі досягається через 3-4 дні.
- Зв'язування вальпроату з білками плазми крові є досить значним, дозозалежним та насичуваним.
- Препарат виводиться переважно із сечею після його метаболізму шляхом зв'язування з глюкуроновою кислотою та бета-окиснення.
- Молекулу вальпроату можна діалізувати, однак під час гемодіалізу виводиться тільки вільна фракція вальпроату (приблизно 10 %).



Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, що входять до складу метаболічної системи цитохрому P450. На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропрогестагени та пероральні антикоагулянти.

Порівняно з формою вальпроату, вкритою кишковорозчинною оболонкою, форма з уповільненим вивільненням в еквівалентних дозах має такі характеристики:

- відсутність часу затримки всмоктування після прийому;
- подовжена абсорбція;
- ідентична біодоступність;
- пік повної концентрації в плазмі та концентрації вільної речовини (C_{\max}) нижче (зниження в C_{\max} становить близько 25 %, але з відносно стабільною фазою плато, яка досягається через 4-14 годин після приймання); у результаті після застосування двічі на добу однакової дози коливання концентрації у плазмі зменшується наполовину; більш лінійною кореляцією між дозами та концентрацією в плазмі (загальної та вільної речовини); завдяки такому зниженню максимальних концентрацій можна досягти більш рівномірного розподілу концентрацій вальпроєвої кислоти впродовж доби; після застосування однакової дози двічі на добу коливання концентрацій у плазмі зменшується наполовину;
- лінійніша кореляція між дозою та концентрацією у плазмі (загальної та вільної речовини).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білі, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, майже без запаху або зі слабким запахом, з ризкою з обох боків.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці у сухому місці при температурі не вище +25 °С.

Упаковка. № 30: по 30 таблеток у контейнері, закритому кришкою з вологопоглиначем, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастрія, Франція / Sanofi Winthrop Industrie, France.

Місцезнаходження. 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 – CARBON BLANC Cedex, France / 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 – CARBON BLANC Cedex, France.

Дата останнього перегляду.

