

Инструкция (для пациентов)
по медицинскому применению препарата
ДЕПАКИН® ХРОНО (DEPAKINE® CHRONO)
sanofi aventis

Торговое название препарата: Депакин® Хроно (Depakine® Chrono).

Международное непатентованное название: вальпроевая кислота / valproic acid.

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые.

Состав

В 1 таблетке Депакин® Хроно 300 мг содержится: вальпроат натрия - 199,8 мг и вальпроевая кислота - 87,0 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); вспомогательные вещества: метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) - 105,6 мг, этилцеллюлоза 20 мПа.с - 7,2 мг, сахаринат натрия - 6,0 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный - 32,4 мг; оболочка таблетки: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) - прибл. 4,8 мг, макрогол 6000 - приб. 4,8 мг, тальк - приб. 4,8 мг, титана диоксид - приб. 0,8 мг, 30 % дисперсия полиакрилата при выражении в сухом экстракте - приб. 4,8 мг, тальк - следы.

В 1 таблетке Депакин® Хроно 500 мг содержится: вальпроат натрия - 333 мг и вальпроевая кислота - 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку); вспомогательные вещества: метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) - 176,0 мг, этилцеллюлоза 20 мПа.с - 12,0 мг, сахаринат натрия - 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный - 50,0 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 4,0 мг; оболочка таблетки: метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) - прибл. 7,2 мг, макрогол 6000 - приб. 7,2 мг, тальк - приб. 7,2 мг, титана диоксид - приб. 1,2 мг, 30 % дисперсия полиакрилата при выражении в сухом экстракте - приб. 7,2 мг, тальк - следы.

Описание

Продолговатые таблетки, покрытые оболочкой, практически белого цвета, с риской с обеих сторон, без запаха или со слабым запахом.

Фармакотерапевтическая группа: противозепилептическое средство.

Код АТХ: N03AG01

Фармакодинамические свойства

Противозепилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. Он проявляет противозепилептическую активность при различных типах эпилепсий.

Основной механизм его действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-эргическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-эргическую передачу. Терапевтическая эффективность начинается с минимальной концентрации 40-50 мг/л и может достигать 100 мг/л. При концентрации свыше 200 мг/л необходимо снижение дозы.

Фармакокинетика

- Биодоступность вальпроата в крови при пероральном применении близка к 100%.
- Объем распределения преимущественно ограничен кровью и быстротеняющейся внеклеточной жидкостью. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и в мозг.
- Период полувыведения составляет 15 - 17 часов.
- Для терапевтического эффекта необходима минимальная концентрация в сыворотке 40 – 50 мг/л, колеблющаяся в пределах 40 – 100 мг/л. При уровнях свыше 200 мг/л требуется снижение дозы.
- Устойчивая концентрация в плазме достигается к 3-4 дню.
- Связь с белками высокая, дозо-зависимая и насыщаемая.
- Вальпроат преимущественно выводится с мочой в виде глюкуронида и путем бета - окисления.

Вальпроат не обладает ингибирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства других противозепилептических препаратов, вальпроат не влияет на степень как собственной биотрансформации, так и других веществ, таких как эстрогены и антагонисты витамина К.

По сравнению с формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, форма замедленного высвобождения в эквивалентных дозах характеризуется следующим:

- отсутствием времени задержки всасывания после приема;
- продленной абсорбцией;
- идентичной биодоступностью;
- меньшим значением C_{max} (снижение C_{max} примерно на 25%), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 часов после приема;
- более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме.

Показания к применению

У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими 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 детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к вальпроату, дивальпроату, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата.
- Острый гепатит.
- Хронический гепатит.
- Случаи тяжелого гепатита у пациента или в его семейном анамнезе, особенно вызванные лекарственными препаратами.
- Порфирия.
- Комбинация с мефлохином.
- Комбинация со зверобоем.
- Данный препарат не рекомендуется применять в комбинации с ламотриджином.
- Детский возраст до 6 лет (риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Беременность и грудное вскармливание

Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может нести риск смертельного исхода как для матери, так и для плода.

Риск, связанный с вальпроатом

У животных: экспериментальные исследования на мышах, крысах и кроликах показали тератогенное действие.

У людей: по имеющимся данным вальпроат преимущественно вызывает нарушение развития невральнй трубки: миеломенингоцеле, расщелина позвоночника (1-2%). Описано несколько случаев лицевой дисморфии и пороков развития конечностей (в особенности, укорочение конечностей), а также пороки развития сердечно-сосудистой системы. Риск пороков развития выше при комбинированной противозепилептической терапии, чем при монотерапии вальпроатом натрия. Однако, довольно сложно установить причинно-следственную связь между пороками развития плода и другими факторами (генетическими, социальными, факторами внешней среды и т.д.)

В связи с вышеизложенным:

применение препарата при беременности может назначаться врачом только тогда, когда ожидаемая польза для беременной женщины превышает возможный риск для плода. Если женщина планирует беременность, следует пересмотреть показания для противозепилептического лечения.

В период беременности не следует прерывать противозепилептическое лечение вальпроатом, если оно эффективно. В таких случаях рекомендуется монотерапия; минимальную эффективную дозу которой следует разделить на несколько приемов в день. В дополнение к противозепилептической терапии могут быть добавлены препараты фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как они позволяют минимизировать риск возникновения пороков развития невральнй трубки. Однако, независимо от того, получает ли беременная фолиаты или нет, следует проводить специальный антенатальный контроль невральнй трубки или других пороков развития.

Новорожденные

Вальпроат может вызывать геморрагический синдром у новорожденных. В случае вальпроата этот синдром, по-видимому, связан с гипофибриногенемией. Были отмечены случаи развития афибриногенемии со смертельным исходом. Возможно, это связано с уменьшением ряда факторов свертывания крови. У новорожденного обязательно проводят определение числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и факторов свертывания крови.

Кормление грудью

Экскреция вальпроата в молоко низкая, с концентрацией между 1% и 10% от сывороточного уровня препарата. По данным литературы и небольшом клиническом опыте матери могут планировать грудное вскармливание в ходе лечения данным препаратом в форме монотерапии, с учетом профиля его безопасности (в особенности, гематологических расстройств).

Способ применения и дозы

Депакин® Хроно представляет собой форму замедленного высвобождения действующего вещества группы препаратов Депакин®, которая приводит к снижению максимальных концентраций действующего вещества в плазме и обеспечивает более равномерные концентрации в течение суток.

Данный препарат предназначен только для взрослых и детей весом более 17 кг!

Данная лекарственная форма не рекомендуется для детей возрастом моложе 6 лет (риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Начальная суточная доза составляет обычно 10 – 15 мг/кг, затем ее повышают до достижения оптимальной дозы. Средняя суточная доза составляет 20 – 30 мг/кг. Однако, если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить, при тщательном контроле за состоянием больного. Для детей обычная доза составляет 30 мг/кг в сутки. Для взрослых обычная доза составляет 20-30 мг/кг в сутки. У пожилых больных дозу следует устанавливать в соответствии с их клиническим состоянием. Суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, однако, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату. Установлена хорошая корреляция между суточной дозой, концентрацией препарата в сыворотке крови и терапевтическим эффектом: дозу следует устанавливать на основе клинического ответа. Определение уровня вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на побочные эффекты. Диапазон терапевтической эффективности обычно составляет 40 – 100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л). Депакин® Хроно предназначен для приема внутрь. Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время еды. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии. Таблетки принимают, не разжевывая и не разжевывая их.

Начало лечения.

При переходе с таблеток немедленного высвобождения вальпроата, которые обеспечивали необходимый контроль над заболеванием, на форму замедленного высвобождения (Депакин® Хроно), следует сохранять суточную дозу. Замену других противозепилептических препаратов на Депакин® Хроно следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы вальпроата примерно в течение 2 недель. При этом, в зависимости от состояния больного, уменьшается доза предыдущего препарата. Для пациентов, не принимающих другие противозепилептические препараты, дозы следует увеличивать через 2-3 дня, с тем, чтобы достичь оптимальной дозы примерно в течение недели. При необходимости комбинации с другими противозепилептическими средствами, их следует вводить постепенно (см. «Взаимодействие с другими лекарственными веществами и другие формы взаимодействия»).

Побочное действие

Со стороны центральной нервной системы

Атаксия (от $\geq 0,1$ до $< 1\%$); Случаи когнитивных нарушений с прогрессирующим наступлением (дающих полную картину синдрома деменции), обратимых в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата ($\leq 0,01\%$). Состояния спутанности сознания или конвульсий: в нескольких случаях лечения вальпроатом описан ступор или летаргия, иногда приводившая к преходящей коме (энцефалопатия); эти случаи были изолированными или связаны с парадоксальным увеличением частоты конвульсий во время терапии, их частота уменьшалась при приостановлении процесса лечения или при уменьшении дозы препарата. Наиболее часто такие случаи описаны при комплексном лечении (особенно с фенobarбиталом) или после резкого повышения дозы вальпроата. Изолированные случаи обратимого паркинсонизма. Головная боль, легкий постуральный тремор и сонливость.

Со стороны пищеварительной системы

У некоторых пациентов в начале лечения часто развиваются гастроинтестинальные нарушения (тошнота, рвота, гастралгия, диарея), но они обычно проходят без отмены терапии препаратом в течение нескольких дней. Случаи панкреатита, иногда с летальным исходом ($< 0,01\%$), требующие раннего прекращения лечения. Нарушение функции печени (от $\geq 0,01$ до $< 0,1\%$).

Со стороны органов кроветворения

Часто возникающая дозозависимая тромбоцитопения. Угнетение костномозгового кроветворения (от $\geq 0,01$ до $< 0,1\%$), включая анемию, лейкопению или панцитопению. Со стороны мочевыводящей системы Энурез ($< 0,01\%$), изолированные случаи обратимого синдрома Фанкони (генез не ясен).

Аллергические реакции

Кожная сыпь, крапивница, васкулит. В отдельных случаях ($< 0,01\%$) были описаны токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема.

Лабораторные показатели

Часто встречается изолированная и умеренная гипераммониемия без изменений в анализах функций печени, особенно при политерапии. Отмены препарата в данном случае не требуется. Однако, описана также гипераммониемия, связанная с неврологическими симптомами. Данное состояние требует дальнейших обследований.

Возможно увеличение уровня печеночных трансаминаз. Описаны отдельные случаи понижения уровня фибриногена или увеличения времени кровотечения, обычно без связанных с ними клинических проявлений и особенно при высоких дозах (вальпроат натрия обладает ингибирующим действием на вторую стадию агрегации тромбоцитов).

Гипонатриемия (<0,01%).

Прочие

Тератогенный риск (см. «Беременность и грудное вскармливание»).

Выпадение волос, редкие сообщения о потере слуха (от $\geq 0,01$ до $\leq 0,1\%$) как обратимой, так и необратимой, очень редкие случаи нетяжелых периферических отеков (<0,01%), прибавка в весе – поскольку прибавление массы тела является фактором риска поликистозного синдрома яичников, рекомендуется тщательный контроль таких больных.

Имеются также сообщения об аменорее и нарушении регулярности менструального цикла.

Передозировка

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 мозга. Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. В очень тяжелых случаях проводить диализ. Общий прогноз при передозировке благоприятен, однако было описано несколько случаев летального исхода.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Мефлохин

Риск эпилептических припадков у больных эпилепсией в связи с усиленным метаболизмом вальпроевой кислоты и конвульсантным эффектом мефлохина.

Взаимодействие

Опасность снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

Нерекомендуемые комбинации

Ламотриджин

Повышенный риск тяжелых кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз). Кроме того, повышение концентрации ламотриджина в плазме (его метаболизм в печени замедляется вальпроатом натрия). Если комбинация необходима, требуется тщательный клинический и лабораторный контроль.

Комбинации, требующие особых предосторожностей

Карbamазепин

Увеличение концентрации активного метаболита карbamазепина в плазме с признаками передозировки. Кроме того, снижение концентраций вальпроевой кислоты в плазме, связанное с увеличением печеночного метаболизма последней под действием карbamазепина. Рекомендуется: клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме и пересмотр их дозировки, особенно в начале лечения.

Карбапенемы, монобактамы: меропенем, панипенем, и, по экстраполяции, азтреонам, имипенем.

Опасность появления судорог, в связи со снижением концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке. Рекомендуется: клиническое наблюдение, определение концентраций препаратов в плазме и, возможно, пересмотр дозировки вальпроевой кислоты в ходе лечения антибактериальным агентом и после его отмены.

Фелбамат

Повышение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке, с опасностью передозировки. Клинический контроль, лабораторный контроль и, возможно, пересмотр дозировки вальпроевой кислоты в ходе лечения фелбаматом и после его отмены.

Фенобарбитал, примидон

Увеличение концентрации фенобарбитала или примидона в плазме с признаками передозировки, обычно у детей. Кроме того, снижение концентраций вальпроевой кислоты в плазме, связанное с усилением печеночного метаболизма фенобарбиталом или примидоном.

Клинический мониторинг в течение первых 15 дней комбинированного лечения с немедленным уменьшением дозы фенобарбитала или примидона при появлении признаков седации; определение уровня обоих антиконвульсантов в крови.

Фенитоин

Изменения концентрации фенитина в плазме, опасность

снижения концентрации вальпроевой кислоты, связанного с усилением печеночного метаболизма последней фенитоином. Рекомендуется клинический мониторинг, определение уровня двух антиэпилептиков в плазме, возможно – модификация их доз.

Топирамат

Опасность гипераммониемии или энцефалопатии, обычно приписываемая вальпроевой кислоте, при комбинации с топираматом.

Усиленный клинический и лабораторный контроль в течение первого месяца лечения и в случае возникновения симптомов аммониемии.

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины.

Вальпроат потенцирует действие психотропных препаратов, таких как: нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины.

Рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, корректировка дозы препарата.

Гипотензивные препараты

Повышается сывороточный уровень вальпроата.

Зидовудин

Вальпроат может увеличивать концентрацию зидовудина в плазме, что ведет к повышению токсичности последнего.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Нимодипин (перорально, и, по экстраполяции, парентерально)

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

Ацетилсалициловая кислота

При одновременном приеме вальпроата и ацетилсалициловой кислоты наблюдается усиление эффектов вальпроата вследствие увеличения концентрации вальпроата в сыворотке.

Антагонисты витамина К

Необходим тщательный мониторинг протромбинового индекса при совместном назначении с витамин-К-зависимыми антикоагулянтами.

Прочие формы взаимодействия

Пероральные контрацептивы

Вальпроат не обладает фермент-индуцирующим эффектом, и поэтому не влияет на эстроген-прогестерон у женщин, применяющих гормональные средства контрацепции.

Особые указания

Дисфункция печени

Имеются редкие сообщения о тяжелых и тяжелых случаях заболеваний печени. Группу повышенного риска составляют младенцы и дети до 3 лет с тяжелой эпилепсией, особенно эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга, задержкой умственного развития и/или врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями. В возрасте старше 3 лет частота таких осложнений значительно уменьшается и постепенно снижается с возрастом. В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдали в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями, и чаще всего при комбинированном противосудорожном лечении. Ранняя диагностика базируется преимущественно на клиническом обследовании. В частности, должны быть приняты во внимание два фактора, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов, составляющих группу риска.

- С одной стороны, неспецифические общие симптомы, обычно появляющиеся внезапно, такие как астения, анорексия, крайняя усталость, сонливость, иногда сопровождающиеся повторяющейся рвотой и болями в животе.

- С другой стороны, рецидив эпилептических припадков на фоне противосудорожной терапии. Рекомендуется поставить в известность пациента, а если это ребенок, то его семью, что при развитии таких клинических симптомов следует немедленно обратиться к врачу. Кроме клинического обследования, следует провести безотлагательный анализ функции печени.

В течение первых 6 месяцев лечения необходимо периодически проверять функцию печени.

Среди классических тестов наиболее важны тесты, отражающие синтез белка печенью, и, особенно, протромбиновый индекс. В случае обнаружения аномально низкого уровня протромбина, значительного понижения уровня фибриногена и факторов свертывания, повышения уровня билирубина и печеночных трансаминаз – лечение Депакин Хроно должно быть приостановлено. Необходимо также прервать лечение салицилатами, если они были включены в схему лечения, поскольку они используют общие с вальпроатом пути метаболизма.

Панкреатит

В редких случаях отмечались тяжелые формы панкреатита, иногда с летальным исходом. Эти случаи наблюдали независимо от возраста больного и продолжительности лечения, хотя риск развития панкреатита снижался с увеличением возраста больных.

Недостаточность функции печени при панкреатите повышает риск летального исхода. Необходимо проводить определение функции печени до начала лечения и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска.

Следует подчеркнуть, что при лечении как Депакин Хроно, так и другими противосудорожными препаратами,

может наблюдаться небольшое, изолированное и временное повышение уровня трансаминаз, особенно в начале лечения, при отсутствии каких-либо клинических симптомов.

В этом случае рекомендуется провести более полное лабораторное обследование (включающее, в частности, определение протромбинового индекса) с тем, чтобы пересмотреть дозировку, если требуется, и повторить анализы в зависимости от изменения параметров.

Для детей младше 3 лет рекомендуется применение вальпроата (в рекомендованной лекарственной форме) в монотерапии, но до начала лечения следует оценить потенциальную пользу от лечения препаратом по отношению к риску развития заболеваний печени или панкреатита.

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае гематом или спонтанных кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить формулу крови, включая количество тромбоцитов, время кровотечения и коагуляционные тесты). Следует избегать комбинированного применения с салицилатами у детей младше 3-х лет из-за риска гепатотоксичности.

У пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется принимать во внимание повышенную концентрацию свободной формы вальпроевой кислоты в сыворотке и снизить дозу.

При остром болевом абдоминальном синдроме и таких желудочно-кишечных симптомах, как тошнота, рвота и/или анорексия, необходимо уметь распознать панкреатит и, при повышенном уровне ферментов поджелудочной железы, отменить препарат, принимая альтернативные терапевтические меры.

Натрия вальпроат не рекомендуется больным с дефицитом ферментов карбамидного цикла. У таких больных было описано несколько случаев гипераммониемии, сопровождающейся ступором и/или комой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитоллиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроатом натрия должны быть проведены исследования метаболизма, особенно аммониемии при голодании и после приема пищи.

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

Больных следует предупредить о риске прибавления в весе в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

В случае появления побочных эффектов необходимо отменить приём препарата.

В случае появления побочных эффектов, не упомянутых в инструкции, необходимо проинформировать об этом лечащего врача.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Депакин® Хроно - таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 300 мг

50 таблеток в полипропиленовом флаконе с полиэтиленовой пробкой с влагопоглотителем. По 2 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

Депакин® Хроно - таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, делимые 500 мг

По 30 таблеток в полипропиленовый флакон, закрывающийся полиэтиленовой пробкой с влагопоглотителем.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре ниже +25°C в сухом месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«Санофи Винтроп Индустрия» - 1, ул. Вьерже 33565 Карбон Блан Цедекс, Франция.