Инструкция по применению
Депакин Сироп 150 мл

Характеристики



Форма выпуска: Сироп
Страна: Франция
Производитель: Санофи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Вальпроевая кислота
Количество в упаковке: 1
Срок годности: 36

Описание

Прозрачная, светло-желтая сиропообразная жидкость с запахом вишни.

Действующее вещество

Вальпроевая кислота

Состав

Сироп - 100 мл: * активное вещество: вальпроат натрия - 5,764 г, * вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат &mdash, 0,1 г, пропилпарагидроксибензоат &mdash, 0,02 г, сахароза (67% раствор, в пересчете на сухое вещество) &mdash, 60 г, сорбитол 70% (кристаллизующийся) &mdash, 15 г, глицерол &mdash, 15 г, искусственный ароматизатор вишневый &mdash, 0,03 г, хлористоводородная кислота концентрированная или раствор натрия гидроксида концентрированный &mdash, q.s. до pH = 7,3&ndash,7,7, вода очищенная &mdash, q.s. до 100 мл. Сироп, 57,64 мг/мл. По 150 мл во флаконе темного стекла с навинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия. По 1 фл. вместе с дозировочным шприцем помещают в картонную пачку.

Форма выпуска

Сироп

Фармакокинетика

Абсорбция. Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. При курсовом приеме препарата Css вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3&ndash,14 дней. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40&ndash,100 мг/л (300&ndash,700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Распределение. Vd зависит от возраста и обычно составляет 0,13&ndash,0,23 л/кг или у людей молодого возраста &mdash, 0,13&ndash,0,19 л/кг. Связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90&ndash,95%), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5&ndash,20%. При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови, т.е. близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови. Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения Css вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в сыворотке крови. Метаболизм. Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием. Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома Р450. В отличии от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и метаболизма эстрогенов, прогестагенов и непрямых антикоагулянтов. Выведение. Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. При применении вальпроевой кислоты в монотерапии ее Т1/2 составляет 12&ndash,17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и

карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а T1/2 уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. У новорожденных и детей до 18 мес T1/2 из плазмы составляет от 10 до 67 ч. Самый большой T1/2 наблюдался сразу после рождения. T1/2 у детей старше 2-месячного возраста близок к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени T1/2 вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение T1/2 до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5&ndash,10%). Особенности фармакокинетики при беременности. При увеличении Vd вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

Показания

Монотерапия или комбинированное (с другими противоэпилептическими средствами) лечение следующих заболеваний и состояний у взрослых и детей #### Взрослые и дети: * генерализованные эпилептических приступы (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические, синдром Леннокса-Гасто), * парциальные эпилептические приступы (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее). #### Дети, дополнительно * профилактика рецидивов фебрильных судорог при наличии в анамнезе одного или нескольких эпизодов судорог, обусловленных лихорадкой, если профилактика производными бензодиазепина неэффективна.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать только с помощью дозировочного шприца, находящегося в картонной пачке. Данная лекарственная форма препарата Депакин®, (сироп) преимущественно предназначена для приема детьми. На дозировочный шприц нанесена градуировка в миллиграммах вальпроата натрия. После вскрытия флакон можно хранить при температуре не выше 25 °,C в течение 1 мес. #### Режим дозирования Дозу следует устанавливать с учетом возраста и массы тела пациента. Суточную дозу рекомендуется делить: * на два приема пациентам в возрасте до 1 года, * на три приема пациентам в возрасте старше 1 года. Начальная суточная доза для взрослых и детей с массой тела более 25 кг составляет обычно 5&ndash,10 мг/кг, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4&ndash,7 дней до достижения оптимальной

дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии. #### Средняя суточная доза: * для детей (до 14 лет) &mdash, 30 мг/кг (предпочтителен прием препарата в форме сиропа), * для подростков (14&ndash,18 лет) &mdash, 25 мг /кг (предпочтителен прием твердых лекарственных форм препарата Депакин®,), * для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) &mdash, 20 мг /кг (предпочтителен прием твердых лекарственных форм препарата Депакин®,). Таким образом, рекомендуются представленные в таблице средние суточные дозы. Возраст Масса тела, кг Средняя суточная доза*, мг/сут Грудные дети 3&ndash,6 мес 5,5&ndash,7,5 150 Грудные дети от 6 до 12 мес около 7,5&ndash,10 150&ndash,300 Дети от 1 до 3 лет около 10&ndash,15 300&ndash,450 Дети от 3 до 6 лет около 15&ndash,25 450&ndash,750 Дети от 7 до 14 лет около 25&ndash,40 750&ndash,1200 Подростки от 14 лет около 40&ndash,60 1000&ndash,1500 Взрослые от 60 и выше 1200&ndash,2100 * Доза в пересчете на количество мг вальпроата натрия. Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови. В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4&ndash,6 нед. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной раньше этого срока. Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте. Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться главным образом на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40&ndash,100 мг/л (300&ndash,700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин®, сироп следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 нед. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна

проводиться постепенно. При необходимости применения вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять постепенно. Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4&ndash,6 нед после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу препарата Депакин®, сироп. #### Особые группы пациентов Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины Предупреждение для пациенток женского пола. В случае наступления беременности препараты вальпроевой кислоты могут причинить серьезный вред будущему ребенку. Всегда следует применять эффективные способы контрацепции во время лечения. Если пациентка планирует беременность или забеременела, необходимо немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. Лечение препаратом Депакин®, сироп следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся, а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Предпочтительным является применение препаратов Депакин®, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточная доза должна делиться как минимум на 2 разовые дозы. Пожилой возраст. Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, и доза вальпроевой кислоты у таких пациентов должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии. Почечная недостаточность и/или гипопротеинемия. 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.

Противопоказания

* повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или какому-либо из компонентов препарата, * острый гепатит, * хронический гепатит, * тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или его близких кровных родственников, * тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента, * тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы, * печеночная порфирия, * установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент &gamma,-полимеразу(POLG), например синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами (POLG), у детей младше 2-летнего возраста, * пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины), * геморрагический диатез, тромбоцитопения, * комбинация с мефлохином, * комбинация с препаратами зверобоя продырявленного, * дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, т.к. лекарственный препарат содержит сахарозу и сорбитол. С осторожностью: заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе, беременность, врожденные ферментопатии, угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), почечная недостаточность (требуется коррекция доз), гипопротеинемия, одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени), одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, СИОЗС, производные фенотиазина, производные бутирофенона, 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, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или ЛС и /или вальпроевой кислоты, одновременное применение карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты), одновременное применение топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии), пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты), детский возраст до 3 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности. Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода. Риск, связанный с применением препарата Депакин®, сироп во время беременности. Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Врожденные пороки развития. Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бо́льшую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и ССС, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Так, риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5 - 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином соответственно. Данные метаанализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73% (95% ДИ: 8,16 &ndash,13,29). Этот риск является бо́льшим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составлявший 2&ndash,3%. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Нарушения психического и физического развития. Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не исключен на протяжении всей беременности. Исследования детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30&ndash,40% таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержки овладения

навыками ходьбы и речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью. Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, был в среднем на 7&ndash,10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Хотя нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери. Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутичных расстройств (приблизительно 3&ndash, 5-кратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности. Монотерапия вальпроевой кислотой и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска возникновения пороков развития плода являются доза более 1000 мг/сут (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами. В связи с вышеизложенным, препарат Депакин®, сироп не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, т. е. его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит. Вопрос о необходимости применения препарата Депакин®, сироп или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат Депакин®, сироп, планирует беременность. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Депакин®, сироп. Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности. Если женщина с эпилепсией планирует беременность, или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Вопрос

о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин®, сироп все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, чем других лекарственных форм. По возможности, еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг/сут), т.к. фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты. Следует проводить постоянную (в т.ч. и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное УЗИ. Перед родами. До родов у матери следует провести коагуляционные тесты, в частности, определение количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и времени свертывания (АЧТВ). Риск для новорожденных. Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и /или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму). Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время III триместра беременности. Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. У новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании). Фертильность. В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин. У мужчин вальпроевая кислота может

уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность. Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения. Период грудного вскармливания. Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, концентрация в молоке составляет 1&ndash,10% от ее концентрации в сыворотке крови. Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин®, сироп, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Побочные действия

Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация ВОЗ: очень часто &ge,10%, часто &ge,1 и Врожденные, наследственные и генетические нарушения: тератогенный риск. Со стороны крови и лимфатической системы: часто &mdash, анемия, тромбоцитопения, нечасто &mdash, панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме, редко &mdash, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз, снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение ПВ, АЧТВ, тромбинового времени, МНО). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. Лабораторные и инструментальные данные: редко &mdash, дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. Со стороны нервной системы: очень часто &mdash, тремор, часто &mdash, экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (при в/в введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут), нечасто &mdash, кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог, редко &mdash, обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства, частота неизвестна &mdash, седация. Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто &mdash, обратимая и необратимая глухота. Со стороны органа зрения: частота неизвестна &mdash, диплопия. Со стороны органов

дыхания, грудной клетки и средостения: нечасто &mdash, плевральный выпот. Со стороны пищеварительной системы: очень часто &mdash, тошнота, часто &mdash, рвота, изменения десен (главным образом гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды, нечасто &mdash, панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 мес лечения, в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы), частота неизвестна &mdash, спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто &mdash, почечная недостаточность, редко &mdash, энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто &mdash, реакции гиперчувствительности, например крапивница, зуд, преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже Со стороны половых органов и молочной железы и Со стороны эндокринной системы), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже Со стороны эндокринной системы), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа, нечасто &mdash, ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос &mdash, исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами), редко &mdash, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто &mdash, уменьшение МПКТ, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Депакин®,. Механизм влияния препаратов Депакин®, на метаболизм костной ткани не установлен, редко &mdash, системная красная волчанка, рабдомиолиз. Со стороны эндокринной системы: нечасто &mdash, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентрации андрогенов в крови), редко &mdash, гипотиреоз. Со стороны обмена веществ и питания: часто &mdash, гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников),

редко &mdash, гипераммониемия (могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гиперамомониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии и других неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования, ожирение. Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы: редко &mdash, миелодиспластический синдром. Со стороны сосудов: часто &mdash, кровотечения и кровоизлияния, нечасто &mdash, васкулит. Общие расстройства и изменения в месте введения: нечасто &mdash, гипотермия, нетяжелые периферические отеки. Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто &mdash, поражения печени (отклонения от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз в крови, печеночная недостаточность, в исключительных случаях &mdash, со смертельным исходом, необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени. Со стороны половых органов и молочной железы: часто &mdash, дисменорея, нечасто &mdash, аменорея, редко &mdash, мужское бесплодие, поликистоз яичников, частота неизвестна &mdash, нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея. Нарушения психики: часто &mdash, состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность**, ажитация**, нарушение внимания**, депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами), редко &mdash, поведенческие расстройства**, психомоторная гиперактивность**, нарушение способности к обучению**, депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). * Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Бо́льшая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты. ** Нежелательные реакции, в основном наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.

Передозировка

Симптомы: клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением АД и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии. Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный. Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна включать: промывание желудка, которое эффективно в течение 10&ndash,12 ч после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным назначение активированного угля, в т.ч. его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием ССС и дыхательной системы, поддержание эффективного диуреза, проведение симптоматической терапии. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение ИВЛ. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины. Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных ЛС, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины, поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и при необходимости &mdash, коррекция доз. Препараты лития. Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. Фенобарбитал. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала, в случае развития седативного действия и при необходимости определение плазменных концентраций фенобарбитала. Примидон. Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие), при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется

тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости. Фенитоин. Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови. Карбамазепин. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, 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. Ламотриджин. Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает T1/2 ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости &mdash, коррекция (снижение) дозы ламотриджина. Зидовудин. Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина. Фелбамат. Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%. Оланзапин. Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина. Руфинамид. Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, т.к. этот эффект более выражен в этой популяции. Пропофол. Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой. Нимодипин для приема внутрь и (по экстраполяции) раствор для парентерального введения. Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина с вальпроевой кислотой может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50% (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). Темозоломид. Одновременный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому, снижению клиренса темозоломида. Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные

ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, т.к. некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). Фелбамат. При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22&ndash,50% и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Мефлохин. Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. Препараты зверобоя продырявленного. При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота). 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. Непрямые антикоагулянты, включая варфарин и другие производные кумарина. При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса. Циметидин, эритромицин. Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма). Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем). Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60&ndash,100% снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сопровождалось возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови. Рифампицин. Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы

вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина. Ингибиторы протеаз. Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир, снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. Колестирамин. Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. Другие взаимодействия С топираматом или ацетазоламидом. Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. С кветиапином. Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении. С эстроген-прогестогенными препаратами. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого, не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции. С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами. При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. С клоназепамом. Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса. С миелотоксичными ЛС. При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Особые указания

Перед началом применения препарата Депакин®, сироп и периодически в течение первых 6 мес лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости &mdash, повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты. Тяжелое поражение печени Предрасполагающие факторы. Клинический

опыт показывает, что в группу риска входят пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3-летнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний, пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т. к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота). После 3-летнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6 мес лечения, чаще всего между 2-й и 12-й нед лечения, и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии. Симптомы, указывающие на поражение печени. 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 (см. выше): * неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной 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. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени. Выявление Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 мес лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. 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 печеночных трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин®, сироп. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен. Панкреатит Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением

возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение. Суицидальные мысли и попытки Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19% у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в т.ч. увеличение этого риска на 0,24% у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин®, сироп, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и 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. Карбапенемы Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется. Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент &gamma,-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего POLG, например с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами POLG, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой. В соответствии с современной клинической практикой, для диагностики таких заболеваний следует провести

тестирование на мутации гена POLG. Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось вместо улучшения обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом. Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины Предупреждение для пациенток женского пола. В случае наступления беременности препараты вальпроевой кислоты могут причинить серьезный вред будущему ребенку. Всегда следует применять эффективные способы контрацепции во время лечения. Если пациентка планирует беременность или забеременела, необходимо немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу. Препарат Депакин®, сироп не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и физического развития у детей, которые внутриутробно были подвергнуты воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно переоценивать отношение польза/риск в следующих случаях: во время регулярного пересмотра лечения, при достижении девочкой половой зрелости и в срочном порядке &mdash, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту. Во время лечения вальпроевой кислотой женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции и должны быть проинформированы о рисках, связанных с приемом препарата Депакин®, сироп во время беременности. Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю информацию о рисках, связанных с приемом препарата Депакин®, сироп во время беременности. В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен удостовериться в том, что пациентка понимает: * природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности рисков тератогенного действия, а также нарушений психического и физического развития ребенка, * необходимость использования эффективной контрацепции, * необходимость регулярного пересмотра лечения, * необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности. Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно, перевести на альтернативное лечение перед тем, как она предпримет попытку зачатия. Лечение вальпроевой кислотой следует продолжать только после того, как

врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку для нее соотношения пользы и рисков от лечения препаратом. Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®,, которые могут приниматься детьми младше 3-летнего возраста). У детей младше 3-летнего возраста, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень. Почечная недостаточность. Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины). При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. 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 (присутствие аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи. Пациенты с системной красной волчанкой Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин®, сироп нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой. Увеличение массы тела Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном назначить диету, для сведения этого явления к минимуму. Пациенты с сахарным диабетом Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) В

исследованиях in vitro было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях in vitro, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. Этанол Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин®, сироп с бензодиазепинами.

Срок хранения после открытия

10

Условия хранения

При комнатной температуре