

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЕНКОРАТ ХРОНО

Склад лікарського засобу:

діючі речовини: 1 таблетка містить 133,5 мг натрію вальпроату та 58 мг вальпроєвої кислоти, що відповідає 200мг натрію вальпроату;

1 таблетка містить 200 мг натрію вальпроату та 87 мг вальпроєвої кислоти, що відповідає 300мг натрію вальпроату;

1 таблетка містить 333 мг натрію вальпроату та 145 мг вальпроєвої кислоти, що відповідає 500мг натрію вальпроату;

допоміжні речовини: гіпромелоза 2208 (К-100М), гіпромелоза 2208 (К-15М), крохмаль кукурудзяний сухий, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, еудрагіт Е-100, титану діоксид (Е171), барвник жовтий захід FCF (Е110), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A G01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Генералізовані епілептичні напади; парціальні (фокальні) напади із простою і складною симптоматикою; судомний синдром при органічних захворюваннях мозку; розлади поведінки, обумовлені епілепсією; фебрильні судоми у дітей.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або будь-якого компонента препарату. Гострий і хронічний гепатит. Випадки тяжкого гепатиту в пацієнта або в його родині, особливо спричинені лікарськими препаратами. Порфірія печінки. Дітям з масою тіла до 17 кг.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають дорослим і дітям з масою тіла понад 17 кг і старше 6 років (щоб уникнути ризику потрапляння таблетки у дихальні шляхи).

Початкова добова доза препарату становить 10 - 15 мг на 1 кг маси тіла, потім її підвищують до досягнення оптимальної дози (див. «Початок лікування»).

Середня добова доза становить 20 - 30 мг на 1 кг маси тіла. Якщо при такій дозі не спостерігається терапевтичного ефекту, її можна збільшити, забезпечивши ретельний нагляд за станом пацієнта.

Діти. Рекомендована доза становить 30 мг на 1 кг маси тіла на добу.

Дорослі. Рекомендована доза становить 20 - 30 мг на 1 кг маси тіла на добу.

Хворі літнього віку. Дозу підбирають залежно від стану хворого.

Щоденну дозу призначають залежно від віку та маси тіла пацієнта, враховуючи індивідуальну чутливість до препарату.

Точної кореляції між добовою дозою, концентрацією у сироватці та терапевтичним ефектом не встановлено, тому дозу необхідно встановлювати залежно від клінічного ефекту. Визначення концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі проводять додатково до клінічного спостереження у разі, коли не вдається досягти адекватного контролю нападу або коли є загроза розвитку побічних ефектів. Терапевтично ефективний рівень вальпроату в плазмі становить 40 - 100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л).

Таблетки приймають внутрішньо, переважно під час їди, не розкусуючи та не розжовуючи. Добову

дозу рекомендується приймати в 1 - 2 прийоми. Застосування за один прийом можливе при добре контрольованій епілепсії.

Початок лікування. При заміні лікарських форм Енкорату Хроно з негайним вивільненням вальпроату, що забезпечувала контроль за захворюванням, на форму пролонгованої дії добову дозу не змінюють.

Для пацієнтів, які приймали раніше протиепілептичні засоби, заміну їх Енкоратом Хроно слід проводити поступово, досягаючи оптимальної дози вальпроату приблизно протягом 2 тижнів. При цьому залежно від стану хворого зменшується доза попереднього препарату.

Для пацієнтів, які не приймали інші протиепілептичні препарати, дозу Енкорат Хроно слід збільшувати через 2 - 3 доби, для досягнення оптимальної дози приблизно протягом тижня.

За необхідності комбінації Депакіну Хроно з іншими протиепілептичними засобами їх слід вводити поступово.

Побічні реакції.

Алергічні реакції: екзантематозні висипи; в окремих випадках – токсичний некроз епідермісу, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема.

Неврологічні розлади: сплутаність свідомості або конвульсії, в окремих випадках – ступор і летаргія, що може призвести до транзиторної коми (енцефалопатії), ізольованої або пов'язаної із парадоксальним збільшенням частоти нападів під час лікування препаратом і зниженням частоти нападів після припинення прийому або при зменшенні дози. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом) або після різкого підвищення дози Енкорат Хроно.

Дуже рідко – розлади пізнавальної здатності з прогресуючим розвитком (з повною картиною деменції) зворотні протягом декількох тижнів або місяців після відміни препарату. Рідко – зворотний паркінсонізм.

Гастроінтестинальні розлади (нудота, блювання, біль у шлунку, діарея) часто виникають на початку лікування у деяких пацієнтів; вони звичайно минають протягом кількох днів без відміни препарату.

Часто, особливо при комбінованій терапії, виникає ізольована помірна *гіперамоніємія*, що не призводить до змін функції печінки та не потребує відміни препарату.

При гіперамоніємії, пов'язаній з неврологічними симптомами, необхідно подальше обстеження хворого. Ризик виникнення гіперамоніємії зростає при застосуванні препарату у хворих з дефіцитом ферментів карбамідного циклу. Повідомлялося про кілька випадків гіперамоніємії, яка супроводжувалася ступором та комою у таких хворих.

В окремих випадках, особливо при високих дозах Енкорат Хроно (вальпроат має переважну дію на другу стадію агрегації тромбоцитів) – *зниження рівня фібриногену* або *збільшення часу кровотечі*, звичайно без пов'язаних з ними клінічних симптомів.

Гематологічні побічні ефекти: рідко – анемія, макроцитоз і лейкопенія, вкрай рідко – панцитопенія.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії зазвичай без клінічних симптомів. Зниження дози препарату, якщо це дозволяють рівень тромбоцитів і контроль за епілепсією, зазвичай призводить до зменшення тромбоцитопенії.

Випадання волосся, легкий тремор рук і підвищена сонливість мають транзиторний характер і/або залежать від дози препарату.

Тератогенний ризик (див. "Вагітність").

Васкуліт.

Головний біль.

Збільшення маси тіла пацієнтів. Оскільки збільшення маси тіла є причиною ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, рекомендується ретельне спостереження за такими пацієнтами.

Рідко – *втрата слуху* як зворотна, так і незворотна.

Рідко – *порушення функції нирок.*

В окремих випадках спостерігалися нетяжкі *периферичні набряки.*

Аменорея і порушення регулярності менструального циклу.

Порушення функції печінки. Існують поодинокі повідомлення про тяжкі та летальні випадки захворювань печінки при прийомі Енкорат Хроно.

Умови виникнення. При комплексній протисудомній терапії групу підвищеного ризику розвитку гепатиту становлять немовлята та діти, віком до 3 років, з тяжкою епілепсією, особливо пов'язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою розумового розвитку та/або метаболічними або дегенеративними захворюваннями генетичного походження. У дітей, старше 3 років, частота таких ускладнень значно зменшується.

У переважній більшості випадків виражені реакції з боку печінки спостерігаються в перші 6 місяців лікування, звичайно протягом 2 - 12 тижнів, та частіше при комплексному протиепілептичному лікуванні.

Попереджувачі ознаки. Рання діагностика базується переважно на клінічному обстеженні. Насамперед треба брати до уваги симптоми, які можуть передувати жовтусі, особливо у пацієнтів групи ризику: неспецифічні симптоми, що зазвичай виникають раптово: астенія, анорексія, втома, сонливість, які іноді супроводжуються блюванням і болем у животі, що повторюються; рецидив епілептичних нападів, незважаючи на правильне лікування.

Рекомендується повідомити пацієнта або батьків дитини, що при появі таких клінічних симптомів необхідно одразу ж звернутися до лікаря за консультацією та негайно провести клінічне обстеження, включаючи дослідження функції печінки.

Виявлення. Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. До найважливіших належать тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, особливо протромбіновий індекс. При виявленні аномально низького рівня протромбіну, що супроводжується значним зниженням рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищенням рівня білірубіну та трансаміназ, лікування Енкорат Хроно необхідно припинити. Якщо саліцилати були включені до схеми лікування, з метою застережного заходу їх приймання також припиняють (оскільки саліцилати використовують ті ж шляхи метаболізму, що й Енкорат Хроно).

Панкреатит. У поодиноких випадках при прийомі вальпроату спостерігалися тяжкі форми панкреатиту, який іноді призводив до летального кінця. Захворювання може виникнути незалежно від віку хворого та тривалості лікування, маленькі діти належать до групи особливого ризику.

Панкреатит з летальним кінцем зазвичай спостерігається у маленьких дітей і хворих з тяжкою епілепсією, з ушкодженням головного мозку або при комплексній протиепілептичній терапії.

Ризик летального кінця при панкреатиті вище при недостатності функції печінки.

Запобіжні заходи. Необхідно перевіряти функцію печінки до початку лікування та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів групи ризику.

Передозування.

При значному передозуванні зазвичай виникає кома з гіпотензією м'язів, гіпореклексією, міозом і пригніченням дихання; повідомлялося про кілька випадків внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком мозку.

Невідкладна допомога повинна надаватися в стаціонарі та включати: промивання шлунка (за необхідності), підтримку ефективного діурезу, спостереження за станом серцево-судинної та дихальної систем. У дуже тяжких випадках за необхідності проводять діаліз.

Зазвичай передозування закінчується сприятливо, однак мають місце повідомлення про поодинокі випадки з летальними наслідками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ризик, пов'язаний з епілепсією та із застосуванням протиепілептичних препаратів. При застосуванні будь-яких протиепілептичних препаратів жінками, хворими на епілепсію, загальна частота уроджених вад у дітей, народжених ними, у 2 - 3 рази вище, ніж серед загальної популяції (десь 3 %). Незважаючи на те, що збільшення кількості дітей з уродженими вадами спостерігається при застосуванні комбінованої терапії, досі не встановлена відповідна роль власне захворювання та застосованих

матір'ю препаратів.

Найчастіше спостерігаються такі вади, як щілина губи, вади розвитку серцево-судинної системи.

Протиепілептичне лікування не можна переривати раптово, оскільки це може спричинити напади із серйозними наслідками як для матері, так і для дитини.

Ризик виникнення вад розвитку, пов'язаний із застосуванням препарату. В експериментальних дослідженнях на мишах, щурах і кроликах виявлено тератогенну дію препарату.

У людини препарат спричиняє дефекти закриття невральної трубки: мієломенінгоцеле, щілина хребта та інші вади розвитку, які можна діагностувати в пренатальному періоді. Частота подібних ускладнень становить 1 - 2 %. В окремих випадках спостерігалися лицьова дисморфія та вади розвитку кінцівок (особливо укорочення кінцівок). Частота таких ефектів точно не встановлена.

Враховуючи наведене вище, жінкам, які хворі на епілепсію та приймають препарат, не слід радити переривати вагітність.

Якщо жінка, яка приймає Енкорат Хроно, планує вагітність, необхідно переглянути необхідність у протиепілептичному лікуванні.

Вагітним жінкам не слід припиняти лікування препаратом, якщо воно було ефективним. Рекомендується монотерапія мінімальною ефективною дозою, яку розподіляють на кілька прийомів на добу.

Дотепер не підтверджено, що застосування фолієвої кислоти вагітними жінками, які хворі на епілепсію та приймають Енкорат Хроно, запобігає розвитку порушень невральної трубки. Тому, незалежно від того, приймає хвора фолієву кислоту чи ні, необхідно проводити пренатальний контроль розвитку невральної трубки протягом першого місяця вагітності.

Ризик для новонароджених. У новонароджених, матері яких у період вагітності приймали Енкорат хроно, можливе виникнення геморагічного синдрому, не пов'язаного з дефіцитом вітаміну К.

Перед пологамі необхідно провести коагуляційні тести, включаючи кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі, час згортання крові (активованій цефалінів час, АЦЧ). Нормальні показники гемостазу матері не виключають можливості патології у новонародженого, тому при народженні необхідно провести аналіз крові, включаючи кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі, час згортання крові (активованій цефалінів час, АЦЧ).

Пологова травма може збільшити ризик розвитку кровотечі.

Період годування груддю.

Екскреція вальпроату в молоко низька. Зареєстрований тільки один випадок тромбоцитопенії у тримісячної дитини. Побічний ефект зник після припинення годування груддю. Нечисленні літературні дані та клінічний досвід не вказують на розвиток інших побічних реакцій у дітей, яких годують груддю. Тому можна розглянути можливість годування груддю під час прийому препарату у вигляді монотерапії, беручи до уваги можливість прояву його побічних ефектів (особливо гематологічні та печінкові).

Діти.

Протипоказаний дітям до 6 років. Дітям віком до 6 років призначають іншу лікарську форму препарату, щоб уникнути ризику його потрапляння в дихальні шляхи при ковтанні.

Особливості застосування.

Спеціальні застереження. Іноді застосування протиепілептичного препарату може спричинити поновлення сильніших нападів або розвиток нападів нового типу, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються у деяких хворих. Відносно Енкорату Хроно це, насамперед, стосується змін у супутньому протиепілептичному лікуванні або фармакокінетичній взаємодії, токсичності (захворювання печінки або енцефалопатія) та передозування.

Оскільки діюча речовина Енкорат Хроно в організмі людини перетворюється на вальпроєву кислоту, не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій же трансформації, щоб уникнути передозування вальпроєвою кислотою (наприклад дивальпроат, вальпромід).

При лікуванні Енкорат Хроно, як і іншими протиепілептичними препаратами, на початку лікування

може спостерігатися ізольоване та тимчасове, помірне підвищення рівня трансаміназ за відсутності клінічних симптомів. У цьому випадку рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначення протромбінового індексу), щоб за необхідності переглянути дози та повторити аналізи відповідно до зміни параметрів.

Дітям, віком до 3 років, рекомендується застосування вальпроату тільки у вигляді монотерапії після співвідношення потенціальної користі лікування та ризику розвитку захворювання печінки у цієї вікової групи.

Необхідно уникати одночасного застосування препарату з похідними саліцилатів для лікування дітей через ризик гепатотоксичності та кровотеч.

До початку лікування або хірургічної операції, у разі виникнення спонтанних гематом або кровотеч, рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести).

У пацієнтів з нирковою недостатністю можливе підвищення рівня вальпроєвої кислоти в сироватці крові, тому необхідне відповідне зменшення дози препарату.

При гострому больовому абдомінальному синдромі або таких шлунково-кишкових симптомах, як нудота, блювання та/або анорексія, необхідно виключити розвиток панкреатиту, а у разі підвищення рівня ферментів підшлункової залози препарат слід відмінити та призначити альтернативне лікування.

У дітей з наявністю в анамнезі печінкових та шлунково-кишкових симптомів нез'ясованої етіології (анорексія, блювання, випадки цитолізу), з летаргією або комою, із затримкою розумового розвитку або за наявності випадків загибелі немовляти чи дитини в сімейному анамнезі, до початку лікування препаратом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо на наявність амоніємії при голодуванні та після прийому їжі.

Незважаючи на те, що Енкорат хроно спричиняє порушення функції імунної системи дуже рідко, потенційну користь від його застосування необхідно порівняти з потенційним ризиком при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

До початку лікування препаратом пацієнтів слід попередити про можливість збільшення маси тіла на початку лікування, уникнути якого можна за умови дотримання дієти.

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

Пацієнта необхідно повідомити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комбінованої антиконвульсивної терапії або комбінації Енкорат Хроно з іншими лікарськими засобами, які можуть спричинити сонливість.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування Енкорат хроно з препаратами, які можуть спричинити судомні або знижувати судомний поріг залежно від можливого ризику, не рекомендується або протипоказано. До таких препаратів належить більшість антидепресантів (трициклічні антидепресанти, інгібітори селективного поглинання серотоніну), нейролептики (фенотіазини та бутирофенони), мефлохін, бупропріон і трамадол.

Протипоказані комбінації.

Мефлохін – ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та конвульсантним ефектом мефлохіну.

Препарати звіробоя – ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі та зменшення ефективності препарату.

Комбінації, що не рекомендуються.

Ламотриджин – підвищений ризик розвитку тяжких шкірних реакцій (токсичний некроліз епідермісу), підвищення концентрації ламотриджину в плазмі через уповільнення його метаболізму в печінці під дією вальпроату. Якщо така комбінація потрібна, необхідне ретельне спостереження за пацієнтом.

Комбінації, що вимагають особливих застережень при застосуванні.

Карбамазепін – збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При одночасному застосуванні необхідне клінічне спостереження за пацієнтом, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі, перегляд дозування препаратів.

Карбапенеми, монобактами (меропенем, паніпенем, азтреонам, імініем) – загроза появи судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі. Рекомендується клінічне спостереження за пацієнтом, визначення концентрації препаратів у плазмі і перегляд дозування Енкорат Хроно під час лікування антибактеріальними препаратами та після їхньої відміни.

Фелбамат – збільшення концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі та ризик передозування. Рекомендуються клінічний і лабораторний контроль і перегляд дози Енкорат Хроно протягом лікування фелбаматом і після його відміни.

Фенобарбітал, примідон – збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з симптомами передозування, особливо у дітей; зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу або примідону. Рекомендуються клінічне спостереження за пацієнтом протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седації; визначення рівня препаратів у крові.

Фенітоїн – зміна концентрації фенітоїну в плазмі; ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією фенітоїну. Рекомендується клінічний контроль стану пацієнта, визначення рівня препаратів у плазмі і зміна їхньої доз.

Топірамат – ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії під дією вальпроєвої кислоти при комбінації з топіраматом. Рекомендується суворий клінічний контроль за станом пацієнта для виявлення появи амоніємії протягом першого місяця лікування та з появою симптомів, які вказують на її виникнення.

Звіробій – ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі та зниження ефективності Енкорат Хроно. Рекомендується суворий клінічний контроль за станом пацієнта на початку лікування та при виявленні будь-яких підозрілих симптомів.

Комбінації, які слід брати до уваги.

Німодипін (перорально та парентерально) – посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації в плазмі (через послаблення його метаболізму вальпроєвою кислотою).

Інші форми взаємодій.

Пероральні контрацептиви – вальпроат не має ферментредуючого ефекту, тому не знижує ефективності естропротестативних засобів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії натрію вальпроату обумовлений інгібуванням ферменту ГАМК-трансферази і підвищенням вмісту ГАМК у центральній нервовій системі. Це призводить до зменшення збудливості і судомної готовності моторних зон головного мозку. Покращує також психічний стан і настрої у хворих. Вальпроєва кислота проникає крізь гематоенцефалічний та плацентарний бар'єр, у грудне молоко під час лактації.

Фармакокінетика. Після застосування внутрішньо максимальна концентрація вальпроату натрію у плазмі досягається через 3 - 6 годин. Терапевтична концентрація у плазмі становить 300 - 600 ммоль/л (50 - 100 мг/л).

Біодоступність препарату – 96 - 100 %.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові – 78 - 94 %.

Метаболізм. Вальпроат натрію метаболізується у печінці шляхом глюкуронування, □- і -окислення.

Виведення. Виводиться нирками. Період напіввиведення становить 11 - 20 годин, кліренс креатиніну 6 - 27 мл/год/кг. Вальпроат натрію у низьких концентраціях виділяється з грудним молоком.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: таблетки оранжевого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою (200 мг), або таблетки оранжевого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою (300 мг),

або таблетки оранжевого кольору, капсульної форми, вкриті оболонкою (500 мг).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 200 мг: по 10 таблеток у стрипі; по 3 стрипи у картонній упаковці.

Таблетки по 300 мг і 500 мг: по 10 таблеток у стрипі; по 1 або 3 стрипи у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

САН ФАРМАСЬЮТИКАЛ ІНДАСТРІЗ ЛТД.

Місцезнаходження.

Сурвей № 214, Гавернмент Індастріал Ерія, Фаза II, Сілвасса – 396 230, (У.Т. Дадра & Нагар Хавелі), Індія.