

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПАКІН[®] (DEPAKINE[®])

Склад:

діюча речовина: вальпроат натрію;

1 мл сиропу містить вальпроату натрію 57,64 мг;

допоміжні речовини: метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), сахароза, сорбіту розчин, що кристалізується (Е 420), гліцерин, штучна смакова добавка вишня, кислота хлористоводнева концентрована або натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора сиропоподібна рідина блідо-жовтого кольору із запахом вишні.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні препарати. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічна активність вальпроату спрямована переважно на центральну нервову систему. Він має протисудомні властивості щодо широкого спектра судом у тварин та епілепсії у людей.

В експериментальних і клінічних дослідженнях було виявлено два механізми антиконвульсивної дії вальпроату.

Перший – прямий фармакологічний ефект, що залежить від концентрації вальпроату у плазмі крові та тканинах головного мозку.

Другий – непрямий – можливо, пов'язаний із метаболітами вальпроату, які залишаються в головному мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану.

Найімовірнішою є гіпотеза, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат скорочує тривалість проміжної фази сну та одночасно подовжує фазу повільного

сну.

Фармакокінетика.

У різних фармакокінетичних дослідженнях вальпроату було показано, що біодоступність у крові при пероральному застосуванні є близькою до 100 %. Об'єм розподілу переважно обмежений кров'ю та позаклітинними рідинами, що зазнають швидкого обміну. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та тканини головного мозку. Вальпроат проникає через плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людини (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»); у тварин вальпроат проникає через плацентарний бар'єр у такій же кількості, як і в людини. В декількох публікаціях оцінювалася концентрація вальпроату в пуповинній крові новонароджених під час пологів у жінок: концентрація вальпроату в сироватці пуповинної крові була однаковою або дещо перевищувала таку в сироватці крові матері. Період напіввиведення становить 15-17 годин. Мінімальна концентрація вальпроату в сироватці крові, необхідна для терапевтичного ефекту, зазвичай становить 40-50 мг/л; терапевтична ефективність проявляється у широкому діапазоні концентрацій — від 40 до 100 мг/л. У разі необхідності досягнення більш високої концентрації потрібно зважити очікувану користь та вірогідність розвитку побічних ефектів, особливо дозозалежних. Однак рівні концентрації вальпроату, які залишаються вище 150 мг/л, потребують зменшення дози. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 3-4 доби. Вальпроат значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Зв'язування з білками плазми залежить від дози та є насичуваним. Основним шляхом метаболізму вальпроату є глюкуронування (приблизно 40 %), яке відбувається переважно за участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7. Вальпроат виводиться переважно із сечею, після метаболізму шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою та бета-окислення. Молекула вальпроату піддається діалізу, але гемодіаліз ефективний лише для вільної фракції вальпроату в крові (приблизно 10 %). Вальпроат не індукуює ферменти метаболічної системи цитохрому P450; тому, на відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, він не прискорює ні своєї власної деградації, ні деградації інших речовин, таких як естроген-прогестагенові засоби та антагоністи вітаміну K.

Діти

У дітей з 10-річного віку кліренс вальпроату подібний до кліренсу у дорослих. У пацієнтів віком до 10 років системний кліренс вальпроату змінюється залежно від віку. У новонароджених та немовлят віком до 2 місяців кліренс вальпроату знижений порівняно з кліренсом у дорослих і є найнижчим одразу після народження. За даними наукової літератури період напіввиведення вальпроату у немовлят віком до 2 місяців має значні коливання в межах від 1 до 67 годин.

У дітей віком від 2 до 10 років кліренс вальпроату на 50 % вищий, ніж у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження на тваринах показали, що вплив вальпроату *in utero* призводить до морфологічних та функціональних порушень в слуховій системі щурів та мишей.

In vitro вальпроат не мав мутагенного впливу на бактерії або зразки лімфоми мишей і не викликав активності відновлення ДНК у первинній культурі гепатоцитів щурів. Однак *in vivo* були отримані суперечливі результати при тератогенних дозах залежно від шляху введення. Після перорального застосування, поширеного способу застосування у людей, вальпроат не індукував хромосомних аберацій у кістковому мозку щурів або серйозних ефектів з летальним наслідком у мишей під час доклінічних досліджень. Внутрішньочеревна ін'єкція вальпроату збільшувала розриви ланцюгів ДНК та хромосомні аберації у гризунів.

Крім того, в опублікованих дослідженнях повідомлялося про збільшення обміну сестринських хроматид у пацієнтів з епілепсією, які отримували вальпроат, порівняно зі здоровими суб'єктами, які не отримували лікування. Однак були суперечливі результати при порівнянні даних, отриманих у пацієнтів з епілепсією, які проходили лікування вальпроатом, з даними пацієнтів з епілепсією, які не отримували лікування. Клінічне значення цих висновків щодо ДНК/хромосом невідоме.

Доклінічні дані традиційних досліджень канцерогенності не виявляють особливого ризику для людини.

Репродуктивна токсичність

Вальпроат викликав тератогенні ефекти (вади розвитку кількох систем органів) у мишей, щурів та кролів.

Повідомлялося про порушення поведінки у потомства мишей та щурів в першому поколінні після внутрішньоутробного впливу. У мишей також спостерігались певні поведінкові зміни у 2-му поколінні, у 3-му поколінні – менш виражені, після гострого внутрішньоутробного впливу на перше покоління тератогенними дозами вальпроату. Основні механізми та клінічна значимість цих результатів невідомі.

У дослідженнях токсичності при повторному введенні повідомлялося про дегенерацію/атрофію яєчок або аномалії сперматогенезу та зниження маси яєчок у дорослих щурів і собак після перорального прийому в дозах 400 мг/кг/добу та 150 мг/кг/добу відповідно. Застосування дози вальпроату 270 мг/кг/добу дорослим щурам та 90 мг/кг/добу дорослим собакам не спричинило помітних побічних ефектів з боку яєчок. Неможливо екстраполювати результати AUC (площі під кривими), отримані під час досліджень щурів та собак, на рівень безпеки людини.

У молодих щурів зменшення маси яєчок спостерігалось лише при дозах, що перевищували максимальну переносиму дозу (від 240 мг/кг/добу внутрішньочеревно або внутрішньовенно), без пов'язаних гістопатологічних змін. При застосуванні переносимих доз (до 90 мг/кг/добу) впливу на чоловічі репродуктивні органи не відмічено. З огляду на ці дані вплив на яєчка у молодих тварини не вважався більш вираженим, ніж у дорослих. Результат чутливості яєчок до впливу вальпроатів для педіатричної популяції невідомий.

У дослідженні фертильності на щурах вальпроат у дозах до 350 мг/кг/добу не впливав на репродуктивну функцію самців. Однак чоловіче безпліддя було визначено як побічна реакція у людей (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Період годування груддю. Фертильність» та «Побічні реакції»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти. У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для

- лікування генералізованої епілепсії при таких типах нападів: клонічні, тонічні, тоніко-

клонічні, абсанси, міоклонічні, атонічні та синдром Леннокса – Гасто;

- лікування фокальної епілепсії: фокальні напади із вторинною генералізацією або без неї.

Діти. Профілактика повторних нападів після одного або більше нападів ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

Протипоказання.

Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого компонента препарату в анамнезі.

Гострий гепатит і хронічний гепатит. Тяжкий гепатит в анамнезі пацієнта або його родичів, особливо якщо він спричинений лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями ядерного гена, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма (POLG), наприклад із синдромом Альперса – Гуттенлохера, дітям віком до двох років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма (див. розділ «Особливості застосування»).

Недостатність ферментів циклу сечовини (див. розділ «Особливості застосування»).

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомим системним первинним дефіцитом карнітину з некоректованою гіпокарнітинемією (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації зі звіробоем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації

Звіробій. Ризик зниження плазмових концентрацій і зменшення ефективності антиконвульсанту.

Нерекомендовані комбінації

Ламотриджин. Підвищений ризик серйозних шкірних реакцій (синдром Лайєлла).

Крім того, можливе збільшення плазмових концентрацій ламотриджину (зниження його печінкового метаболізму вальпроатом натрію).

Якщо не можна уникнути одночасного застосування цих препаратів, потрібно здійснювати ретельний клінічний контроль за станом пацієнта.

Пенемі (карбапенемі). Ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів, нижчих порога виявлення.

Одночасне застосування вальпроєвої кислоти та карбапенемів приблизно за два дні призводило до зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові на 60–100 %. Через швидкий початок і ступінь зниження концентрації в плазмі крові слід уникати одночасного застосування карбапенемів пацієнтам, стан яких стабілізований вальпроєвою кислотою і за якими не можна встановити нагляд (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні

Ацетазоламід. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

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

Карбамазепін. Збільшення плазмових концентрацій активного метаболіту карбамазепіну з ознаками передозування. Крім того, зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти через посилення її печінкового метаболізму карбамазепіном. Показаний клінічний нагляд, визначення концентрацій препарату в плазмі крові та коригування дози обох антиконвульсантів.

Фелбамат. Збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти у сироватці крові з ризиком передозування.

На фоні терапії фелбаматом та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози вальпроату.

Естрогенвмісні препарати, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви. Естрогени є індукторами ізоформ УДФ-глюкуронілтрансферази (УГТ), які беруть участь у глюкуронуванні вальпроату та можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість моніторингу рівнів вальпроату в сироватці крові. Навпаки, вальпроат не спричиняє індукції ферментів; як наслідок, вальпроат не знижує ефективність естроген-прогестагенових гормональних контрацептивів у жінок.

Метамізол. Метамізол може знижувати концентрації вальпроату в сироватці крові при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, що може призвести до потенційного зниження клінічної ефективності вальпроату.

Необхідно здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль судом або настрою) та у разі потреби розглянути можливість моніторингу концентрації вальпроату в сироватці крові.

Метотрексат. У деяких звітах описано значне зниження рівня вальпроату в сироватці крові після введення метотрексату з появою судом. Лікарі, які призначають препарат, повинні контролювати клінічну реакцію (контроль судом або контроль настрою) і розглядати можливість моніторингу рівня вальпроату в сироватці крові, якщо це необхідно.

Німодипін (перорально та, як екстраполяція, парентерально). Ризик збільшення концентрацій німодипіну у плазмі крові на 50 %. З огляду на це необхідно знизити дозу німодипіну пацієнтам з артеріальною гіпотензією.

Клозапін. Одночасне лікування вальпроатом і клозапіном може підвищити ризик розвитку нейтропенії та міокардиту, спричиненого клозапіном. Якщо одночасне застосування вальпроату з клозапіном є необхідним, потрібен ретельний моніторинг обох реакцій.

Фенобарбітал і, як екстраполяція, примідон. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Фенітоїн і, як екстраполяція, фосфенітоїн. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Пропофол. Можливе збільшення рівня пропофолу в крові. При одночасному застосуванні з вальпроатом слід розглянути доцільність зниження дози пропофолу.

Рифампіцин. Ризик розвитку судом через посилення печінкового метаболізму вальпроату. На фоні терапії рифампіцином та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози антиконвульсанту.

Руфінамід. Можливе збільшення концентрацій руфінаміду, особливо у дітей з масою тіла менше 30 кг. Для дітей, маса тіла яких менше 30 кг, після титрування загальна доза не повинна перевищувати 600 мг/добу.

Топірамат. Збільшення гіперамоніємії та збільшення ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Зидовудин. Ризик збільшення побічних реакцій на зидовудин, особливо гематологічних, через зниження його метаболізму вальпроєвою кислотою. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників. Протягом перших двох місяців комбінованого лікування необхідно виконувати загальний аналіз крові щодо наявності анемії.

Зонізамід. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Інші види взаємодії

Півалат-кон'юговані лікарські засоби. Слід уникати одночасного застосування вальпроату і препаратів, кон'югованих з півалатом (наприклад, цефдиторен півоксил, адефовір дипівоксил, півмецилінам та півампіцилін), через підвищений ризик розвитку гіпокарнітинемії (див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії). За станом пацієнтів, яким неможливо уникнути одночасного застосування вищезазначених препаратів, слід ретельно спостерігати щодо наявності ознак і симптомів гіпокарнітинемії.

Літій. Депакін® не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Ризик ураження печінки

Слід уникати одночасного застосування із саліцилатами дітям віком до 3 років через ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування вальпроату та інших протисудомних засобів підвищує ризик ураження печінки, особливо у дітей молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у комбінації з канабідіолом збільшує частоту підвищення рівня трансаміназ. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів різного віку, які отримували одночасно канабідіол у дозах від 10 до 25 мг/кг та вальпроат, повідомляли про підвищення АЛТ більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми у 19 % пацієнтів. Необхідний належний контроль стану печінки при одночасному застосуванні вальпроату з іншими протисудомними препаратами з потенційною гепатотоксичністю, включаючи канабідіол, та розглянути можливість зменшення дози або відміни препарату у разі значних відхилень показників печінкових проб (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності

Через високий тератогенний потенціал та високий ризик вроджених вад розвитку і порушень нервово-психічного розвитку у немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), препарат Депакін® не слід застосовувати дітям жіночої статі і жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. Якщо лікування іншими препаратами неможливе, вальпроат призначається відповідно до вимог наведеної нижче Програми запобігання вагітності.

Препарат Депакін® протипоказаний:

- Під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування відсутні (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умови Програми запобігання вагітності

Лікар, який призначає препарат, має:

- кожного разу оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, щоб забезпечити її прихильність до лікування, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків;
 - оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;
 - впевнитися, що пацієнтка зрозуміла ризики вроджених вад розвитку та порушень нервово-психічного розвитку, та знає, зокрема, про значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
 - впевнитися, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та у разі необхідності – протягом лікування;
 - порадити пацієнтці використовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних засобів контрацепції (додаток інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» цього виділеного рамкою застереження) протягом усього курсу лікування вальпроатом;
 - впевнитися, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії;
 - впевнитися, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування перед заплідненням та до початку припинення використання методів контрацепції;
 - впевнитися, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності.
 - видати Інформаційний буклет для пацієнта;
 - впевнитися, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (Форма щорічного інформування про ризики).
- Ці умови також стосуються жінок, які наразі не є сексуально активними, за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, існують переконливі підстави стверджувати про відсутність ризику під час вагітності.

Діти жіночої статі

Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дитини жіночої статі, яка приймає вальпроат, з'являється менструація.

Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і нервово-психічного розвитку, в тому числі про ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку.

У пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно виконувати переоцінку необхідності лікування вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови Програми запобігання вагітності. Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.

Аналіз на вагітність. Перед початком терапії вальпроатом необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна починати жінкам репродуктивного віку, у яких не було отримано негативного результату аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 МО/мл, схваленого медичним працівником, щоб виключити непередбачене застосування препарату під час вагітності. Цей аналіз на вагітність необхідно повторювати через регулярні проміжки часу протягом лікування.

Контрацепція. Жінки репродуктивного віку, яким призначається вальпроат, повинні використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатом. Цим пацієнткам необхідно надати вичерпну інформацію з питань запобігання вагітності та направити їх для консультації з питань контрацепції, якщо вони не використовують ефективні методи контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний засіб контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, таку як внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповнюючі засоби контрацепції, один з яких має бути бар'єрним. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини із залученням пацієнтки до обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки відмічається аменорея, вона має виконувати усі рекомендації з ефективної контрацепції.

Естрогенмісні препарати. Одночасне застосування вальпроату з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенмісними гормональними контрацептивами, потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарі, які призначають цей препарат, мають здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль судом) на початку застосування естрогенмісних засобів або у разі їх відміни. Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.

Щорічний перегляд лікування спеціалістом. Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування і впевнитися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики має бути належним чином заповнена і підписана лікарем, який призначає препарат, і пацієнткою (або її законним представником).

Планування вагітності. Якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст, досвідчений у веденні епілепсії, повинен виконати переоцінку лікування вальпроатом та розглянути можливість застосування альтернативних засобів лікування. Необхідно вжити усіх можливих заходів, щоб перевести пацієнтку на прийнятні альтернативні засоби лікування до зачаття дитини та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткові консультації стосовно ризиків, пов'язаних з вальпроатом, для ненародженої дитини, щоб забезпечити жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

Вагітність. Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, їй необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Провізор має впевнитися, що:

- при кожному відвіску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію;
- пацієнткам рекомендується не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у разі запланованої або підозрюваної вагітності.

Навчальні матеріали. Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам стосовно питань уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали для звернення додаткової уваги на застереження щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення нервово-психічного розвитку) вальпроату та для ознайомлення з інструкціями щодо застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку і з детальною інформацією про вимоги Програми запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картка пацієнта мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат. Необхідно використовувати та належним чином заповнювати і підписувати Форму щорічного інформування про ризики на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом спеціалістом і пацієнткою (або її законним представником).

Застосування дітям чоловічої статі та чоловікам репродуктивного віку
Дані ретроспективного обсерваційного дослідження свідчать про підвищений ризик розладів нервово-психічного розвитку у дитини, батько якої отримував лікування вальпроатом протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дитиною, батько якої отримував лікування ламотриджином або леветирацетамом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Для упередження зазначених ризиків лікар, який призначає терапію вальпроатом, повинен поінформувати пацієнтів чоловічої статі про ризики та обговорити з ними:

- необхідність ефективної контрацепції, у тому числі для їхніх партнерок, під час лікування вальпроатом та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування,

- не здавати сперму під час лікування вальпроатом і принаймні протягом трьох місяців після припинення прийому вальпроату (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування вальпроатом дітей чоловічої статі та чоловіків репродуктивного віку підлягає регулярному перегляду лікарем, який призначає терапію, щоб визначити, чи залишається вальпроат найбільш прийнятним лікуванням. Пацієнтам чоловічої статі, які планують зачати дитину, слід розглянути та обговорити з лікарем відповідні альтернативні варіанти лікування. Індивідуальні ситуації слід оцінювати в кожному конкретному випадку окремо. Рекомендується звернутися за порадою до лікаря, який має досвід терапії епілепсії вальпроатом.

Інформаційні матеріали щодо зменшення ризику доступні для медичних працівників та пацієнтів чоловічої статі репродуктивного віку. Пацієнтам чоловічої статі репродуктивного віку, які застосовують вальпроат, необхідно надати посібник для пацієнтів.

Посилення судом. Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, прийом вальпроату, замість покращення стану, може призводити до оборотного посилення частоти і тяжкості судом (в тому числі епілептичного статусу) або до появи нового типу судом. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Ці судоми необхідно диференціювати з тими, що можуть спостерігатися внаслідок фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (ураження печінки або енцефалопатія, див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») або передозування.

Оскільки цей лікарський засіб метаболізується до вальпроевої кислоти, його не можна комбінувати з іншими лікарськими засобами, що зазнають такої ж трансформації, для уникнення передозування вальпроевої кислоти (наприклад із дивальпроатом, вальпромідом).

Тяжке ураження печінки

Умови виникнення. Відзначено виняткові випадки ураження печінки із тяжкими, а іноді летальними клінічними наслідками. Найвищий ризик спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, включаючи дітей з епілепсією, пов'язаною з пошкодженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або вродженим метаболічним захворюванням, включаючи мітохондріальні розлади, такі як дефіцит карнітину, порушення циклу сечовини, мутації POLG (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування») або дегенеративними захворюваннями генетичного походження.

У дітей віком від 3 років цей ризик значно знижується і поступово зменшується з віком.

У більшості випадків таке ураження печінки відзначалося протягом перших 6 місяців лікування, найчастіше між 2-м і 12-м тижнями, як правило, під час комбінованої протиепілептичної терапії.

Ознаки, на які слід звернути увагу. Ранній діагноз базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати симптоми, що можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

- неспецифічні симптоми, що зазвичай з'являються раптово, наприклад астенія, анорексія, депресія, сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болю у животі;
- рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання рекомендацій з терапії.

Пацієнта (або його рідних, якщо пацієнт – дитина) слід поінформувати про необхідність негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи проведення клінічних обстежень та лабораторних досліджень функції печінки.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів групи підвищеного ризику. У разі зміни (збільшення дози або нове лікування) супутнього лікування, відомого своєю гепатотоксичністю, необхідно повторно провести дослідження функції печінки (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» щодо ризику ураження печінки саліцилатами, іншими протисудомними засобами, включаючи канабідіол). Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображають синтез білка, особливо визначення протромбінового часу. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбінового часу, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубину та печінкових ферментів), необхідно негайно припинити терапію препаратом Депакін[®]. Як застережний захід при одночасній терапії саліцилатами також слід припинити їх застосування, оскільки вони мають такий самий метаболічний шлях.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Він може виникати незалежно від віку пацієнта та тривалості лікування, особливо високий цей ризик у дітей раннього віку. Панкреатит з несприятливим клінічним наслідком, як правило, спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ураженням головного мозку або у тих, хто отримує комбіновану протиепілептичну терапію.

Якщо панкреатит розвивається на тлі печінкової недостатності, то ризик виникнення летальних випадків значно зростає.

У разі виникнення гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів, як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід зважити діагноз панкреатиту і пацієнтам з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат та вжити необхідних заходів альтернативної терапії.

Діти. Дітям віком до 3 років препарат Депакін[®] слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. розділи «Особливості застосування. Тяжке ураження печінки» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дітям віком до 3 років слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів у зв'язку з ризиком гепатотоксичності і ризиком кровотеч (див. підрозділ «Тяжке ураження печінки»).

Дітям з наявністю в анамнезі печінкових та шлунково-кишкових розладів нез'ясованого походження (відсутність апетиту, блювання, гострі епізоди цитолізу), епізодами летаргії або коми, розумовою відсталістю або наявністю в сімейному анамнезі випадків смерті новонародженого або немовляти перед початком будь-якої терапії вальпроатом необхідно виконати аналізи для оцінки метаболічних показників, зокрема визначити вміст аміаку в крові натще і після прийому їжі.

Суїцидальні думки і поведінка. Повідомлялося про випадки виникнення суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів, що лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике збільшення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ефекту невідомий, і доступні на сьогодні дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на фоні застосування вальпроату.

У зв'язку з цим слід спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення суїцидальних думок та поведінки і призначати належну терапію. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися по медичну допомогу.

Тяжкі шкірні побічні реакції та ангіоневротичний набряк. Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS), мультиформна еритема та ангіоневротичний набряк, при застосуванні вальпроатів. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних реакцій та ретельно їх відстежувати. У разі появи ознак ТШПР або ангіоневротичного набряку необхідно провести негайне обстеження та припинити лікування, якщо діагноз ТШПР або ангіоневротичний набряк підтверджено.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням. Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гена, що кодує мітохондріальний фермент полімеразу гамма (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса – Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та пов'язаних із нею смертельних випадків. Розлади, пов'язані з POLG, слід запідозрити у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у сімейному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на розлади, пов'язані з POLG, зокрема енцефалопатія нез'ясованого походження, рефрактерна епілепсія (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус на момент обстеження, відставання

у розвитку, психомоторна регресія, аксональна сенсомоторна нейропатія, міопатія, мозочкова атаксія, офтальмоплегія або ускладнена мігрень з потиличною аурою. Для діагностичної оцінки таких розладів слід провести тестування на мутації POLG відповідно до поточної клінічної практики (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії. Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам з недостатністю ферментів циклу сечовини. Через ризик гіперамоніємії при застосуванні вальпроату у разі підозри на дефіцит ферменту циклу сечовини перед початком лікування слід провести метаболічні дослідження.

У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії, пов'язаної зі ступором або комою (див. розділи «Протипоказання» та підрозділи «Тяжке ураження печінки», «Ризик розвитку гіпокарнітинемії»).

Ризик розвитку гіпокарнітинемії

Введення вальпроату може спричинити виникнення або погіршення гіпокарнітинемії, наслідком чого може бути гіперамоніємія (що може призвести до гіперамоніємічної енцефалопатії). Інші симптоми, як-от гепатотоксичність, гіпокетотична гіпоглікемія, міопатія, включно з кардіоміопатією, рабдоміолізом, синдромом Фанконі, спостерігалися переважно в пацієнтів із факторами ризику гіпокарнітинемії або вже наявною гіпокарнітинемією. До групи пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпокарнітинемії під час лікування вальпроатом належать пацієнти із метаболічними розладами, зокрема мітохондріальними порушеннями, пов'язаними з карнітином (див. «Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням», «Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії»), порушенням харчового споживання карнітину, пацієнти віком до 10 років та пацієнти, які одночасно застосовують півалат-кон'юговані лікарські засоби або інші протиепілептичні засоби.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки гіперамоніємії, як-от атаксія, порушення свідомості, блювання. У разі появи симптомів гіпокарнітинемії слід розглянути можливість застосування карнітину.

Пацієнтам з первинним системним дефіцитом карнітину й корекцією гіпокарнітинемії слід застосовувати вальпроат лише у разі, якщо переваги лікування вальпроатом у цих пацієнтів перевищують ризики й немає відповідної терапевтичної альтернативи. У цих пацієнтів слід ретельно контролювати рівень карнітину.

Пацієнтів з основним дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) II типу слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу під час приймання вальпроату. Для цих пацієнтів слід розглянути можливість застосування добавок карнітину. Див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування».

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Цей лікарський засіб не рекомендується призначати одночасно з ламотриджином і пенемами (карбапенемами) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інформація, пов'язана з наявністю натрію. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 100 мг вальпроату натрію, тому можна сказати, що він не містить натрію.

Інформація про допоміжні речовини з відомим ефектом

Цей препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози і галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази (рідкісні спадкові захворювання).

Оскільки цей лікарський засіб містить 105 мг сорбітолу в 1 мл, не рекомендується застосовувати його пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози.

Цей лікарський засіб містить парагідроксибензоати і може викликати алергічні реакції (можливо, сповільненого типу).

Цей лікарський засіб містить 0,00014 мг етанолу на дозу 30 мг, що еквівалентно 0,00027 мг етанолу на 1 мл сиропу (0,00027 % мас./об.). Кількість етанолу на 1 мл цього лікарського засобу еквівалентна менш ніж 1 мл пива або менш ніж 1 мл вина. Малоімовірно, що невелика кількість етанолу в цьому лікарському засобі спричинить будь-які помітні ефекти.

Когнітивні або екстрапірамідні розлади. Когнітивні або екстрапірамідні розлади можуть супроводжуватися ознаками атрофії головного мозку за даними візуалізаційних обстежень. Через це цей тип клінічної картини може помилково інтерпретуватися як деменція або хвороба Паркінсона. Ці розлади є оборотними після відміни препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Алкоголь. Під час лікування вальпроатом не слід вживати алкогольні напої.

Вплив на діагностичні методи. Вальпроат виводиться в основному з сечею, частково у формі кетонових тіл. Аналіз сечі на кетонові тіла може дати хибнопозитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

Запобіжні заходи при застосуванні

Лабораторний контроль функції печінки слід проводити до початку лікування (див. розділ «Протипоказання») та надалі періодично протягом перших 6 місяців, особливо у пацієнтів з групи ризику (див. розділ «Тяжке ураження печінки. Виявлення»).

Як і при застосуванні більшості протиепілептичних лікарських засобів, можливе помірне, ізольоване та транзиторне підвищення рівня трансаміназ, особливо на початку лікування, за відсутності будь-яких клінічних ознак. У такому разі рекомендується провести більш повне дослідження (зокрема, протромбіновий час); якщо необхідно, слід переглянути дозування та повторити обстеження відповідно до зміни параметрів.

Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові із визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі і показників зсідання крові) до призначення препарату, потім через 15 днів та при завершенні лікування, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань і у разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати підвищені концентрації вальпроєвої кислоти в кровообігу і відповідним чином знижувати дозу препарату.

Хоча відомо, що цей лікарський засіб обумовлює імунологічні розлади лише у виняткових випадках, пацієнтам із системним червоним вовчаком слід зважити співвідношення користь/ризик.

На початку лікування слід проінформувати пацієнта про ризик збільшення маси тіла і для зведення цього ефекту до мінімуму необхідно вжити відповідних заходів, які мають стосуватися переважно раціону харчування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вальпроат протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»):

- під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування відсутні;
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності.

Застосування дітям чоловічої статі та чоловікам репродуктивного віку

Див. розділи «Особливості застосування» та підрозділ «Діти чоловічої статі та чоловіки репродуктивного віку» нижче.

Вагітні та жінки репродуктивного віку

Тератогенність і вплив на розвиток нервово-психічного розвитку після внутрішньоутробного впливу

У жінок застосування вальпроату як монотерапії або у складі політерапії, в тому числі з іншими протиепілептичними засобами, часто асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. Доступні дані свідчать про підвищений ризик тяжких вад розвитку та розладів нервово-психічного розвитку при монотерапії та комбінованій терапії вальпроатом у порівнянні з такими у популяції, яка не отримувала вальпроат. Показано, що вальпроат проникає через плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людей (див. підрозділ «Фармакокінетика»). У тварин тератогенний ефект був продемонстрований на мишах, щурах та кролях (див. підрозділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Вроджені вади розвитку після внутрішньоутробного впливу

Метааналіз, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показав, що приблизно у 11 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були тяжкі вроджені вади розвитку. Такий ризик найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %.

Ризик розвитку тяжких вроджених вад у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу комбінованої терапії протиепілептичними засобами, включаючи вальпроат, вищий, ніж при комбінованій терапії протиепілептичними засобами без вальпроату. Цей ризик є дозозалежним при монотерапії вальпроатом, а наявні дані свідчать про те, що він є дозозалежним і при комбінованій терапії з вальпроатом. Проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту малих та значних вад розвитку. Найбільш часті вади розвитку включають дефекти розвитку нервової трубки (приблизно 2–3 %), лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти розвитку кінцівок (в тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Вплив вальпроату *in utero* також може призвести до порушень або втрати слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію. Описуються випадки одно- та двобічної глухоти або порушень слуху. Не в усіх випадках повідомлялося про наслідки. Коли про наслідки повідомлялося, у більшості випадків порушення не були усунені.

Внутрішньоутробний вплив вальпроатів може призвести до вад розвитку очей (включаючи колобоми, мікрофтальм), про які повідомлялося в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

· Порушення нервово-психічного розвитку після внутрішньоутробного впливу

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату збільшує ризик виникнення порушень нервово-психічного розвитку у дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик розладів нервово-психічного розвитку (включаючи аутизм), ймовірно, є дозозалежним при застосуванні вальпроату як монотерапії, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

При застосуванні вальпроату в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами під час вагітності ризик розладів нервово-психічного розвитку у дітей також значно збільшувався у порівнянні з дітьми у загальній популяції або з дітьми, матері яких хворіли на епілепсію, але не отримували лікування.

Точний період вагітності, під час якого існує ризик таких ефектів, не визначений, але не можна виключити можливість того, що ризик існує протягом усього періоду вагітності.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, що застосовувався як монотерапія, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їхнього розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів. Хоча роль інших факторів не може бути виключена, є доказові дані про те, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату *in utero*, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані популяційного дослідження свідчать, що у дітей, які піддавались впливу вальпроату *in utero*, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та

дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із досліджуваною популяцією, що не піддавалась впливу вальпроату.

Доступні дані іншого популяційного дослідження показують, що у дітей, які піддавались впливу вальпроату *in utero*, існує підвищений ризик розвитку синдрому дефіциту уваги при гіперактивності (СДУГ) (приблизно в 1,5 раза) порівняно з популяцією дослідження, яка не зазнала впливу вальпроату.

Жінки репродуктивного віку

Препарат Депакін[®] не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші засоби лікування є неефективними або погано переносяться пацієнткою. У разі неможливості застосування інших засобів лікування препарат Депакін[®] можна призначити лише за умови дотримання вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ «Особливості застосування»), зокрема:

- пацієнтка не є вагітною (негативні результати аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл на початку лікування та періодично під час лікування);
- пацієнтка використовує принаймні один ефективний метод контрацепції;
- пацієнтка поінформована про ризики застосування вальпроату під час вагітності.

Жінкам репродуктивного віку необхідно виконувати повторну оцінку співвідношення користь/ризик через регулярні інтервали часу на фоні лікування (принаймні щорічно).

Естрогенвмісні препарати. Препарати, що містять естрогени, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви, можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, у свою чергу призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо жінка планує вагітність

Лікування вальпроатом жінок, які планують завагітніти, необхідно переоцінити спеціалісту, досвідченому у лікуванні епілепсії. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткову консультацію стосовно ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності може знизити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які є частими при усіх вагітностях. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає вродженим вадам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Вагітні жінки

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування.

Під час вагітності тоніко-клонічні напади та епілептичний статус з гіпоксією у жінки можуть супроводжуватися особливим ризиком серйозних наслідків або смерті вагітної і плода.

Якщо, незважаючи на відомі ризики застосування вальпроату під час вагітності, після ретельного розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування у виняткових обставинах вагітна жінка має отримувати вальпроат для лікування епілепсії, рекомендується нижчезазначене:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу;
- рекомендовано розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованою дією більш прийнятне у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Усіх вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності.

- необхідно проводити спеціалізований пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода чи інших вад розвитку.

Перед пологами

Перед пологами у вагітної слід виконати аналізи з оцінкою показників згортання крові, включаючи, зокрема, визначення вмісту тромбоцитів, рівнів фібриногену та часу згортання крові (активований частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ)).

Ризик в неонатальний період

- Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Такий геморагічний синдром пов'язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізнити цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. Нормальні результати оцінки показників гемостазу у матері не дають можливості виключити порушення гемостазу у її новонародженої дитини. У зв'язку з цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові одразу після народження.

- Повідомлялося про випадки гіпоглікемії в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.
- Повідомлялося про випадки гіпотиреозу в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності.
- У новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час останнього триместру вагітності, може розвинути синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Контроль стану новонароджених/дітей старшого віку

У дітей, які зазнали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку, слід здійснювати ретельний контроль показників нервово-психічного розвитку і у разі необхідності якомога раніше призначити відповідне лікування.

Діти чоловічої статі та чоловіки репродуктивного віку

Потенційний ризик розладів нервово-психічного розвитку у дитини, батько якої отримувач вальпроат протягом 3 місяців до зачаття

Дані ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного в 3 скандинавських країнах, свідчать про підвищений ризик виникнення порушень нервово-психічного розвитку у дитини (віком від 0 до 11 років), батько, якої отримувач вальпроат як монотерапію протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дитиною, батько якої отримувач ламотриджин або леветирацетам як монотерапію, зі скоригованим відношенням ризиків (ВР) 1,50 (95 % ДІ 1,09–2,07). Скоригований кумулятивний ризик порушень розвитку нервової системи становив від 4,0 % до 5,6 % у групі пацієнтів, які отримували вальпроат, порівняно з 2,3 % до 3,2 % у групі пацієнтів, які отримували ламотриджин/леветирацетам як комбіновану терапію. Кількість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, була недостатньою для вивчення взаємозв'язків з конкретними підтипами порушень розвитку нервової системи. Обмеженість дослідження полягала, зокрема, в потенційній плутанині за показаннями та у відмінностях у тривалості спостереження між групами пацієнтів. Середня тривалість спостереження за дітьми у групі пацієнтів, які отримували вальпроат, становила від 5,0 до 9,2 року порівняно з 4,8 і 6,6 року для дітей у групі пацієнтів, які отримували ламотриджин/леветирацетам. Існує підвищений ризик виникнення порушень розвитку нервової системи у дитини, батько якої приймач вальпроат протягом 3 місяців до зачаття, хоча причинно-наслідковий зв'язок з вальпроатом не був підтверджений. Крім того, в дослідженні не оцінювався ризик виникнення порушень розвитку нервової системи у дитини, батько якої припинив прийом вальпроату більш ніж за 3 місяці до зачаття (тобто допускається поява нового сперматогенезу без впливу вальпроату).

Для упередження зазначених ризиків лікар, який призначає терапію вальпроатом, повинен поінформувати пацієнтів чоловічої статі про ризики та обговорити з ними:

- необхідність ефективної контрацепції, у тому числі для їхніх партнерок, під час лікування вальпроатом та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»);

- не здавати сперму під час лікування вальпроатом та принаймні протягом трьох місяців після припинення прийому вальпроату.

Лікування вальпроатом у дітей чоловічої статі та чоловіків репродуктивного віку підлягає регулярному перегляду лікарем, який призначає терапію, щоб визначити, чи залишається вальпроат найбільш прийнятним препаратом для лікування пацієнта. Пацієнтам чоловічої статі, які планують зачати дитину, слід розглянути та обговорити з лікарем відповідні альтернативні варіанти лікування. Індивідуальні ситуації слід оцінювати в кожному конкретному випадку окремо. Рекомендується звернутися за порадою до лікаря, який має досвід лікування епілепсії.

Годування груддю

Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у сироватці крові матері. У новонароджених/немовлят, чий матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Депакін[®], слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

Фертильність

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (зокрема, до зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках порушення фертильності було оборотним і зникало щонайменше через 3 місяці після припинення лікування препаратом. Обмежена кількість зареєстрованих випадків свідчить про те, що значне зниження дози, ймовірно, покращить фертильність. Проте в деяких інших випадках про оборотність чоловічого безпліддя не повідомлялося.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів, особливо тих, що керують автомобілем або використовують інші механізми, необхідно попередити про небезпеку виникнення сонливості, насамперед у разі комбінованої протиепілептичної терапії або у разі комбінації препарату з іншими лікарськими засобами, які спричиняють сонливість.

Спосіб застосування та дози.

<u>Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку</u> Лікування вальпроатом повинно бути ініційоване та контролюватися спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії. Вальпроат не слід застосовувати дітям жіночої статі і жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. В цьому випадку вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
--

Діти чоловічої статі, чоловіки репродуктивного віку

Лікування вальпроатом повинно бути ініційоване та контролюватися лікарем-спеціалістом, який має досвід терапії епілепсії (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пероральна лікарська форма у вигляді сиропу підходить, зокрема, для застосування дітям віком до 11 років.

Препарат призначений для перорального застосування. Для відкриття флакона необхідно натиснути на кришку та повернути її. Після застосування препарату флакон необхідно щільно закрити. Дозуючий пристрій, що входить до комплекту, призначений виключно для введення лікарського засобу Депакін[®], сироп, 57,64 мг/мл. Сироп слід приймати лише за допомогою шприца для перорального введення (з поршнем білого кольору), що постачається в коробці з препаратом. Доза на одне введення вказана на поршні шприца (дозуючого пристрою). Дозу можна побачити безпосередньо на шкалі, що нанесена на дозуючий пристрій, з градуюванням кожні 20 мг від 10 мг до 260 мг та проміжним градуюванням 10 мг. Для проміжних доз дозу, що призначається в міліграмах, слід розрахувати, а потім округлити до найближчої відповідної позначки градуювання з урахуванням половини між позначками градуювання.

Препарат бажано приймати під час їди, розділивши добову дозу

- на 2 прийоми – для дітей віком до 1 року,
- на 3 прийоми – для дітей віком від 1 року.

Середня добова доза становить:

- *немовлята та діти*: 30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, пероральному розчину або гранулам пролонгованої дії);
- *дорослі*: 20–30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

Цей лікарський засіб має призначатися у міліграмах.

Початок лікування. Оптимальної дози для пацієнта, який вже застосовує

протиепілептичні засоби, що замінюються препаратом Депакін[®], слід досягати поступово, приблизно протягом 2 тижнів. Потім, залежно від ефективності лікування, зменшувати дозу іншого протиепілептичного засобу.

Для пацієнта, який не застосовує інші протиепілептичні препарати, дозу збільшувати поступово кожні 2–3 дні, щоб досягти оптимальної дози приблизно протягом тижня.

У разі необхідності комбінованого лікування з іншими протиепілептичними препаратами їх додавати поступово (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам з нирковою недостатністю може бути потрібне зменшення дози або

збільшення дози пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Вальпроат натрію підлягає діалізу (див. розділ «Передозування»). Дозу слід змінювати відповідно до клінічного спостереження за станом пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Препарат можна застосовувати в педіатричній практиці (див. розділи «Показання», «Спосіб застосування та дози»).

Пероральна лікарська форма у вигляді сиропу підходить, зокрема, для застосування дітям віком до 11 років.

Передозування.

Клінічна картина важкого гострого передозування зазвичай включає більш або менш глибоку кому без збудження з гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, ослабленням автономної дихальної функції та метаболічним ацидозом, артеріальною гіпотензією та судинним колапсом/шоком.

Описано декілька випадків розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком головного мозку.

Невідкладна допомога в стаціонарі повинна включати: у разі необхідності – промивання шлунка, забезпечення ефективного діурезу, постійне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної систем. У дуже тяжких випадках у разі необхідності слід проводити екстрауренальне очищення крові.

Загалом прогноз такого передозування є сприятливим. Однак відомі декілька випадків з летальним наслідком.

Наявність натрію у складі вальпроату може призвести до гіпернатріємії при передозуванні.

У разі передозування вальпроату, що призводить до гіперамоніємії, карнітин можна вводити внутрішньовенно для нормалізації рівня аміаку.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифікуються залежно від частоти розвитку: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Вроджені, родинні та генетичні розлади. Вроджені вади розвитку та порушення нервово-психічного розвитку (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися у систематичному порядку і не мали жодних клінічних наслідків.

У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією просте зниження дози лікарського засобу, якщо можливо, з урахуванням рівня тромбоцитів і контролю захворювання, зазвичай призводить до усунення тромбоцитопенії.

Нечасто: лейкопенія, панцитопенія.

Рідко: генералізована аплазія кісткового мозку або еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

Результати досліджень

Часто: збільшення маси тіла*.

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцит вітаміну В₈ (біотину) / дефіцит біотинідази.

Невідомо: набута аномалія Пельгера – Хьюета**.

** Оскільки збільшення маси тіла є фактором ризику для синдрому полікістозу яєчників, слід ретельно контролювати масу тіла пацієнток (див. розділ «Особливості застосування»).*

***Повідомлялося про набуту аномалію Пельгера – Хьюета (з мієлодиспластичним синдромом і без нього).*

Розлади з боку нервової системи

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади**, ступор*, седація, судоми*, порушення пам'яті, головний біль, ністагм, нудота або запаморочення.

Нечасто: кома*, енцефалопатія*, летаргія*, оборотний синдром паркінсонізму**, атаксія, парестезія.

Рідко: диплопія, когнітивні порушення з поступовим початком та прогресуючим розвитком (що можуть прогресувати аж до повної деменції), які були оборотними протягом кількох тижнів або кількох місяців після відміни препарату**.

** Повідомлялося про випадки ступору і летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії), під час застосування вальпроату. Після його відміни або зниження дози їхні прояви зменшувалися. Найчастіше це відбувається під час комбінованої терапії (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату) або*

після різкого збільшення дози вальпроату натрію.

*** Ці симптоми можуть супроводжуватися ознаками атрофії головного мозку за даними візуалізаційних обстежень.*

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу

Часто: втрата слуху.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: плевральний випіт (еозинофільний).

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у верхній частині живота, діарея, які можуть спостерігатися на початку лікування та зазвичай минають через кілька днів без необхідності відмінити препарат.

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, тубулоінтерстиційний нефрит, синдром Фанконі.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: транзиторна та/або дозозалежна алопеція, ураження нігтів та нігтьового ложа.

Нечасто: ангіоневротичний набряк, шкірні реакції, ураження волосся (такі як незвичайна текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

Рідко: синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системною симптоматикою) або синдром медикаментозної гіперчутливості до препарату.

Невідомо: гіперпігментація.

Ендокринні розлади

Нечасто: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогенна алопеція та/або збільшення рівнів андрогенних гормонів).

Рідко: гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболічні та аліментарні розлади

Часто: гіпонатріємія.

Рідко: гіперамоніємія* (див. розділ «Особливості застосування»), ожиріння.

** Можуть виникати поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без змін у результатах функціональних тестів печінки, особливо на фоні комбінованої терапії, які не потребують припинення лікування. Однак також повідомлялося про випадки гіперамоніємії, яка супроводжувалася неврологічними симптомами (що можуть прогресувати до коми) та потребувала подальшого обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»: «Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії. Ризик розвитку гіпокарнітинемії»).*

Невідомо: гіпокарнітинемія (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи)

Рідко: мієлодиспластичні синдроми.

Розлади з боку судин

Часто: геморагії (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: шкірний васкуліт, переважно лейкоцитокластичний васкуліт.

Загальні розлади

Нечасто: гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

Гепатобіліарні розлади

Часто: ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Часто: порушення менструального циклу.

Нечасто: аменорея.

Рідко: безпліддя в чоловіків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістозні яєчники.

Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів, які отримували тривале лікування вальпроатом. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений.

Рідко: гострий системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»), рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку психіки

Часто: сплутаність свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, порушення уваги*.

Рідко: аномальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

** Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.*

Діти

Профіль безпеки застосування вальпроату у дітей такий же, як і у дорослих, але деякі побічні реакції є більш серйозними або переважно спостерігаються у дітей. Існує особливий ризик тяжкого ураження печінки у немовлят і дітей молодшого віку, особливо віком до 3 років. Діти молодшого віку також піддаються особливому ризику розвитку панкреатиту. Ці ризики зменшуються з віком (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади, такі як агресія, збудження, порушення уваги, аномальна поведінка, психомоторна гіперактивність і труднощі з навчанням, спостерігаються переважно у дітей.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після відкриття флакона – 1 місяць.

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

Упаковка. № 1: по 150 мл у флаконі; по 1 флакону з дозуючим пристроєм в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Юнітер Ліквід Мануфекчурінг.

Санофі Вінтроп Індастріа.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Зон Індустріель Д Ен Сігал, Ентре 1, 3 Але Де Ла Нест, Вр 70319, Колом'є, 31770, Франція.

30-36 Авеню Гюстав Ейфель, Турз, 37100, Франція.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника. 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А, Україна.