

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПАКІН[®] ЕНТЕРІК 300

(DEPAKINE[®] ENTERIC 300)

Склад:

діюча речовина: вальпроат натрію;

1 таблетка містить вальпроату натрію 300 мг;

допоміжні речовини: повідон (К 90), кальцію силікат, тальк, магнію стеарат; оболонка: метакрилатний сополімер (тип А), тальк, опаспрі білий типу К1-7000 (містить титану діоксид (Е 171) і гідроксипропілцелюлозу), діетилфталат, целюлози ацетатфталат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні препарати. Код АТХ: N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Вальпроат натрію є протиепілептичним засобом, що не містить азоту та чинить протисудомну дію при різних видах судом. Дія препарату, найімовірніше, пов'язана зі збільшенням ГАМК-ергічної активності головного мозку. Активною формою вальпроату натрію, яка застосовується внутрішньовенно або перорально, є вальпроєва кислота.

Клінічна ефективність та безпека.

Хоча жодних рандомізованих подвійних сліпих досліджень не проводили, опубліковані результати проспективних та ретроспективних відкритих досліджень демонструють, що внутрішньовенний вальпроат ефективно усуває епілептичний статус у пацієнтів, у яких попередня традиційна терапія такими препаратами, як бензодіазепіни та фенітоїн, виявилася неефективною.

Згідно з даними опублікованих клінічних досліджень задовільний ефект був досягнутий при застосуванні болюсної дози 15 мг/кг у дорослих та 20 мг/кг у дітей при введенні впродовж не більше 10 хвилин із подальшим введенням у дозі 1 мг/кг/годину, якщо необхідно.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому біодоступність вальпроєвої кислоти у крові є близькою до 100 % незалежно від лікарської форми, що застосовувалася.

Розподіл.

Проникнення крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат перетинає плацентарний бар'єр як у тварин, так і у людей.

- У тварин вальпроат перетинає плацентарний бар'єр таким же чином, як і у людей.
- Стосовно людей у кількох публікаціях було оцінено концентрацію вальпроату в пуповині новонароджених під час пологів. Сироваткова концентрація вальпроату в пуповині була такою ж або трохи вищою, ніж у матерів.

Зв'язування з білками, переважно з альбумінами, є дозозалежним та насичуваним. При загальній концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі 40-100 мг/л незв'язана фракція, як правило, становить 5-15 %. У пацієнтів з нирковою недостатністю існує тенденція до збільшення частки незв'язаної фракції через зниження рівнів альбуміну, а отже, і кількості наявних місць зв'язування.

Максимальна концентрація у плазмі крові, за умови застосування натщесерце, досягається в середньому через 1 годину після прийому оральних форм (пероральний розчин і сироп), через 3-4 години після застосування кишковорозчинних форм та через 5-7 годин після застосування форми з пролонгованим вивільненням. Ці часові інтервали можуть збільшуватися на 2-4 години, якщо препарат приймати під час вживання їжі. При тривалому лікуванні потрібно приблизно два дні для того, щоб досягти стабільних концентрацій у плазмі крові при застосуванні препарату Депакін[®] Ентерік 300.

Вальпроєва кислота проникає у спинномозкову рідину, центральну нервову систему та плаценту, де її концентрації досягають приблизно однієї десятої від загальної концентрації у крові.

Метаболізм. Вальпроєва кислота значною мірою метаболізується у печінці (шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою та бета- і омега-окиснення). Існує більше 10 відомих метаболітів, деякі з яких продемонстрували протисудомні властивості під час досліджень на тваринах. Основним шляхом метаболізму вальпроату є глюкуронування (~40 %), яке відбувається переважно за участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7. Має місце ентерогепатична циркуляція.

Виведення. Препарат виводиться переважно нирками: 70 % – у формі глюкуроніду та ± 7 % – у вигляді незміненої вальпроєвої кислоти. Залишки речовини виводяться через дихальні шляхи та з калом. Період напіввиведення у недоношених новонароджених значно збільшується, досягаючи 30-70 годин, залежно від ступеня недоношеності, в той час як він становить 20-30 годин у доношених новонароджених та немовлят упродовж першого місяця життя, та поступово досягаючи показників, характерних для дітей та дорослих, які знаходяться у

діапазоні 8-22 годин, із середнім показником 12 годин.

Зв'язок між фармакокінетикою/фармакодинамікою. Вальпроат натрію не спричиняє індукції ферментів, що містяться у ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, а тому не прискорює власний розпад або розпад інших речовин, таких як естрогени/прогестагени та антагоністи вітаміну К.

Взаємодія з естрогенвмісними препаратами. Одночасне застосування препарату з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенвмісними гормональними контрацептивами, потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дані доклінічних досліджень.

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 введення, який є переважним способом застосування у людей, вальпроат не викликав аберацій хромосом у кістковому мозку щурів або переважаючих летальних ефектів у мишей. Внутрішньочеревна ін'єкція вальпроату збільшувала розриви ланцюгів ДНК та хромосомні аберації у гризунів. Крім того, в опублікованих дослідженнях повідомлялося про збільшення обміну сестринськими хроматидами у пацієнтів з епілепсією, які зазнали впливу вальпроату, порівняно зі здоровими суб'єктами, які не отримували такого 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 та 3-му поколіннях, хоча і менш виражені у 3-му поколінні, 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 1250 мг/кг/добу та 150 мг/кг/добу відповідно.

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 тварин 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.

Як монотерапія:

- первинної генералізованої епілепсії: клоніко-тонічних нападів (великих епілептичних нападів) з міоклонічними судомами або без них, абсансів (малих епілептичних нападів), міоклонічних нападів, комбінованих тоніко-клонічних нападів та абсансів;
- доброякісної парціальної епілепсії, зокрема роландичної епілепсії.

Як монотерапія або у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами при:

- вторинній генералізованій епілепсії;
- простих або складних парціальних епілептичних нападах.

Якщо монотерапія не є достатньо ефективною, показане комбіноване застосування препарату Депакін⁰ Ентерік 300 з іншим протисудомним препаратом.

Протипоказання.

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

Жінки 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 діючої речовини або до будь-якого з інших компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами,

спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, і дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Відомий системний первинний дефіцит карнітину з некоректованою гіпокарнітинемією (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби.

Нейролептики, інгібітори МАО, антидепресанти і бензодіазепіни. Депакін[®] Ентерік 300 може потенціювати ефекти інших психотропних препаратів, таких як нейролептики, інгібітори МАО, трициклічні антидепресанти і бензодіазепіни, у зв'язку з чим необхідний клінічний контроль і може знадобитися коригування схеми лікування.

Літій. Депакін[®] Ентерік 300 не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Фенобарбітал. Депакін[®] Ентерік 300 може збільшувати концентрацію фенобарбіталу у плазмі крові (внаслідок пригнічення катаболізму у печінці) з появою ознак седативного ефекту, що найчастіше спостерігається у дітей. Тому рекомендується проведення клінічного спостереження за пацієнтом протягом перших 15 днів комбінованого лікування і негайне зменшення дози фенобарбіталу у випадку появи будь-яких ознак седації та, по можливості, регулярне визначення концентрації фенобарбіталу у плазмі крові.

Примідон. Депакін[®] Ентерік 300 збільшує концентрацію примідону у плазмі крові та посилює небажані ефекти цього препарату (седативний ефект). Ця взаємодія припиняється після тривалого застосування препаратів. Потрібен клінічний моніторинг та, можливо, корекція дози примідону, особливо на початку комбінованої терапії.

Фенітоїн. Депакін[®] Ентерік 300 зменшує загальну концентрацію фенітоїну у плазмі крові. Особливо він збільшує концентрацію вільної фракції фенітоїну із можливою появою ознак передозування (вальпроєва кислота витісняє фенітоїн із його місця зв'язування з білками плазми крові та уповільнює його катаболізм у печінці). Тому рекомендується проводити ретельний клінічний моніторинг. При визначенні рівня фенітоїну у плазмі слід також враховувати концентрацію його вільної фракції.

Карбамазепін. При комбінованому застосуванні вальпроату та карбамазепіну повідомлялося про виникнення клінічних проявів токсичності, оскільки вальпроат може потенціювати токсичну дію карбамазепіну. Тому рекомендується проводити клінічний моніторинг, особливо на початку комбінованої терапії, та, при необхідності, корегувати дозування.

Ламотриджин. Вальпроат пригнічує метаболізм ламотриджину і подовжує його середній час напіввиведення майже удвічі. Ця взаємодія може обумовлювати збільшення токсичності ламотриджину і, зокрема, призводити до виникнення серйозної еритеми. У зв'язку з цим рекомендується клінічний контроль і за необхідності можуть бути відкориговані (знижені) дози.

Зидовудин. Вальпроат може збільшувати концентрацію зидовудину у плазмі, що підвищує ризик виникнення токсичності зидовудину.

Оланзапін. Вальпроєва кислота може знижувати концентрації оланзапіну в плазмі крові.

Руфінамід. Вальпроєва кислота може збільшувати концентрації руфінамиду в плазмі крові. Це підвищення є залежним від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо щодо дітей, оскільки цей ефект більш виражений в цій популяції пацієнтів.

Фелбамат. Вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на 16 %.

Пропофол. Вальпроєва кислота може збільшувати концентрації пропофолу в плазмі крові. При одночасному застосуванні з вальпроатом слід зважити доцільність зниження дози пропофолу.

Німодипін. У пацієнтів, які одночасно отримують лікування натрію вальпроатом і німодипіном, рівні німодипіну можуть зростати на 50 %. У зв'язку з цим у разі виникнення артеріальної гіпотензії необхідно знизити дозу німодипіну.

Вплив інших лікарських засобів на Депакін[®] Ентерік 300.

Протиепілептичні препарати з ефектами індукування ферментів (особливо фенітоїн, фенobarбітал, карбамазепін) зменшують концентрацію вальпроату у плазмі крові. У випадку комбінованого застосування лікування слід корегувати залежно від клінічного ефекту та рівня препарату в крові.

Одночасне застосування *фенітоїну* або *фенobarбіталу* може збільшувати рівні метаболітів вальпроєвої кислоти у плазмі крові. З цієї причини за пацієнтами, які також отримують один з цих двох препаратів, необхідно вести ретельний нагляд щодо виникнення будь-яких ознак і симптомів гіперамоніємії.

Комбінація *фелбамату* і вальпроату знижує кліренс вальпроєвої кислоти на 22-50 %, що призводить до збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти у сироватці крові. Необхідно контролювати концентрації вальпроату в плазмі крові.

Мефлохін посилює метаболізм вальпроату і, до того ж, має ефект стимулювання судом, що призводить до ризику епілептичних судом на фоні застосування такої комбінації.

Одночасне застосування вальпроату та препаратів, що мають *високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (саліцилати, фенілбутазон, жирні кислоти)*, може призвести до збільшення концентрації циркулюючого вальпроату у плазмі крові.

У випадку лікування *антикоагулянтами, які є антагоністами вітаміну К*, необхідно ретельно контролювати протромбіновий час.

У випадку одночасного застосування з *циметидином* або *еритроміцином* існує імовірність підвищення рівня вальпроату у плазмі крові (як результат зниження метаболізму в печінці).

Немає достатніх даних для того, щоб визначити, чи виникає взаємодія, характерна для еритроміцину, також і при застосуванні інших макролідів.

Існує припущення про можливість виникнення взаємодії між *клоназепамом* та вальпроатом. Однак така взаємодія не була продемонстрована, а механізм її виникнення не з'ясований. Однак у випадку комбінованого застосування цих препаратів слід виявляти обережність.

Карбапенеми. При одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів спостерігалось зниження концентрації вальпроєвої кислоти у крові, що приблизно через 2 дні призводило до зниження рівня вальпроєвої кислоти на 60-100 %. Через вираженість та швидкість настання такого зниження застосування карбапенемів пацієнтам, стабілізованим на вальпроєвій кислоті, є недоцільним і його слід уникати (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, необхідно цілеспрямовано контролювати рівні вальпроєвої кислоти в крові.

Рифампіцин може зменшувати рівень вальпроату у крові, що призводить до відсутності його терапевтичної ефективності. Тому при одночасному застосуванні з рифампіцином може виникнути необхідність у корекції дози вальпроату.

Інгібітори протеаз. При одночасному застосуванні інгібітори протеаз, такі як лопінавір і ритонавір, знижують концентрації вальпроату в плазмі крові.

Холестирамін. При одночасному застосуванні холестирамін може знижувати концентрації вальпроату в плазмі крові.

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, у свою чергу призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість контролю рівнів вальпроату в сироватці крові. Навпаки, вальпроат не має ефекту індукування ферментів; як наслідок, вальпроат не знижує ефективність естроген-прогестагенових засобів у жінок, які застосовують гормональні контрацептиви.

Метамізол. При комбінованому застосуванні метамізол може знижувати концентрацію вальпроату в сироватці крові, що потенційно може призвести до зниження клінічної ефективності вальпроату. Лікарі, які призначають лікування, повинні контролювати клінічну відповідь (контроль судом або розладів настрою) та у разі за необхідності розглянути можливість моніторингу рівня вальпроату в сироватці крові.

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

Інші взаємодії.

Півалат-кон'юговані лікарські засоби. Одночасне застосування препаратів, кон'югованих з вальпроатом і півалатом, які знижують рівень карнітину (як-от цефдиторен півоксил, адефовір дипівоксил, півмецилінам та півампіцилін), може спричинити розвиток гіпокарнітинемії (див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії). Одночасне застосування цих лікарських засобів з вальпроатом не рекомендовано. За станом пацієнтів, для яких неможливо уникнути одночасного застосування цих препаратів, слід ретельно

спостерігати щодо наявності ознак і симптомів гіпокарнітинемії.

Ризик ураження печінки.

Слід уникати одночасного прийому саліцилатів у дітей віком до 3 років через ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування вальпроату та множинної протисудомної терапії підвищує ризик ураження печінки, особливо у дітей молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти різного віку, які отримували одночасно канабідіол у дозах від 10 до 25 мг/кг та вальпроат, у клінічних дослідженнях повідомляли про підвищення АЛТ більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми у 19% пацієнтів. Необхідно здійснювати 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»).

Одночасне застосування вальпроату з *топіраматом/ацетазоламідом* супроводжується появою енцефалопатії та/або гіперамоніємії. Пацієнти, які приймають ці два препарати, вимагають ретельного спостереження з метою виявлення можливих ознак та симптомів енцефалопатії, спричиненої гіперамоніємією.

Одночасне застосування з *інгібіторами протеаз*, такими як лопінавір та ритонавір, збільшує концентрації вальпроату у плазмі крові.

Одночасне застосування з *холестираміном* може призводити до зниження концентрації вальпроату у плазмі крові.

Кветіапін. Одночасне застосування вальпроату та кветіапіну може підвищити ризик нейтропенії/лейкопенії.

Вальпроат посилює седативний ефект *алкоголю*.

Оскільки вальпроат виводиться переважно нирками і частково у формі кетонових тіл, *аналіз на визначення кетонових тіл* може призводити до хибно-позитивних результатів у пацієнтів з цукровим діабетом.

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Через високий тератогенний потенціал та високий ризик вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи у немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Депакін® Ентерік 300 мг протипоказаний:

- під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності

(див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умови Програми запобігання вагітності.

Лікар, який призначає препарат, має:

- у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків;
- оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;
- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та у разі необхідності – протягом лікування;
- порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних методів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» цього виділеного рамкою застереження) протягом усього курсу лікування вальпроатом;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії;
- впевнитись, 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;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності;
- видати Інформаційний буклет для пацієнта;
- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (Форму 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'являться менструації.
- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, в тому числі ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку.

- У пацієток, 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 негативний результат аналізу на вагітність з використанням плазми крові, схвалений 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 метод контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, таку як внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповнюючі методи контрацепції, один з яких має бути бар'єрним методом. 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.

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 та впевнюватися 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. При застосуванні препарату за показанням «епілепсія», 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, жінка має отримати додаткові консультації стосовно ризиків, пов'язаних з вальпроатом, для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

Вагітність. Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієток, 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 відпуску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію;
- пацієнткам рекомендується не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у випадку запланованої або підозрюваної вагітності.

Навчальні матеріали. Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам з питань уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали для звернення додаткової уваги на ці застереження щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення розвитку нервової системи) вальпроату-та надання інструкцій стосовно застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та детальної інформації 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).

- Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів, схильних до кровотеч.
- Натрію вальпроат демонструє *in vitro* стимулюючий ефект на реплікацію ВІЛ у різних інфікованих клітинних лініях. Хоча клінічна значущість цих даних не встановлена, необхідно дотримуватися обережності при призначенні цієї речовини пацієнтам, хворим на СНІД.

Тяжке ураження печінки.

Умови виникнення. Відзначено виняткові випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід застосування препарату при епілепсії показує, що найвищий ризик, особливо у разі одночасного прийому інших протиепілептичних препаратів, спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, зокрема це стосується дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними розладами, зокрема мітохондріальними розладами, як-от дефіцит карнітину, порушення циклу сечовини, мутації POLG (див. розділ «Особливості застосування»), або дегенеративними захворюваннями.

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

У переважній більшості випадків таке ураження печінки відзначалася протягом перших 6 місяців лікування.

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

- неспецифічні системні симптоми, які зазвичай з'являються раптово, наприклад астенія, анорексія, летаргія, сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болю у животі.
- у пацієнтів з епілепсією – рецидив епілептичних нападів.

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 клінічні обстеження та лабораторні дослідження функції печінки.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування. У разі зміни супутнього лікування, відомого своєю токсичністю для печінки (збільшення дози або нове лікування), 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 відображують синтез білка, зокрема рівні ПЧ (протромбінового часу). У разі підтвердження патологічно низького рівня ПЧ, 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[®] Ентерік 300. Як застережний захід та при одночасній терапії саліцилатами слід також припинити їх застосування, оскільки вони мають такий самий метаболічний шлях.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Особливо високий ризик характерний для дітей молодшого віку, зокрема для дітей з гіперчутливістю до препарату в анамнезі. Цей ризик знижується з віком.

Серед факторів ризику можуть бути тяжкі судоми, неврологічні порушення або політерапія протисудомними препаратами.

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

У разі виникнення гострого болю в животі пацієнтам необхідно негайно пройти медичне обстеження. У разі розвитку панкреатиту застосування вальпроату слід припинити.

Суїцидальні думки та поведінка. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та 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.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням. Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гену, що кодує мітохондріальний фермент полімерази 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 випадки смерті через порушення

функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез'ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурую. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії. При підозрі на ферментативний дефіцит циклу сечовини перед початком лікування слід провести метаболічні дослідження через ризик гіперамоніємії при застосуванні вальпроату (див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії. Ризик ураження печінки).

Пацієнти з ризиком 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 з уже наявною гіпокарнітинемією. Вальпроат може знижувати рівень карнітину в крові та тканинах і, отже, порушувати мітохондріальний метаболізм, включно із мітохондріальним циклом сечовини. До факторів підвищеного ризику виникнення симптоматичної гіпокарнітинемії під час лікування вальпроатом належать порушення обміну речовин, зокрема мітохондріальні порушення, пов'язані з карнітином (див. також розділ «Особливості застосування»: Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним порушенням. Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії), порушення приймання карнітину, вік пацієнта до 10 років, одночасне застосування півалат-кон'югованих лікарських засобів або інших протиепілептичних засобів.

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

Пацієнтам з відомим системним первинним дефіцитом карнітину й корекцією гіпокарнітинемії слід призначати вальпроат лише у разі, якщо переваги лікування вальпроатом перевищують ризики й немає відповідної терапевтичної альтернативи. Слід проводити ретельний моніторинг стану цих пацієнтів щодо рецидиву гіпокарнітинемії.

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

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.

Запобіжні заходи при застосуванні.

Початок та закінчення лікування

Тести на функціонування печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання»), а потім періодично протягом перших 6 місяців, особливо у пацієнтів із факторами ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Слід підкреслити, що, як і при застосуванні більшості протиепілептичних препаратів, можливе помірне, ізольоване і минуле підвищення рівня трансамінази без будь-яких клінічних ознак, особливо на початку лікування. Якщо це відбувається, рекомендується проводити більше лабораторних досліджень (зокрема, протромбіновий час), у разі необхідності слід переглянути дозування і повторити тести на основі зміни параметрів. Зазвичай рекомендується припинити лікування, якщо рівень трансамінази перевищує втричі верхню межу норми.

Лікування може бути відновлене в мінімальному ефективному дозуванні після повернення рівня трансаміназ до норми. Якщо рівень вкотре підвищується за цих умов і досягає значень, більших або рівних триразовим нормальним, рекомендується повністю відмінити лікування. Відмінити лікування через підвищений рівень трансаміназ потрібно поступово, а дозування зменшувати через ± 1 тиждень, залежно від щоденної дози. Вибір замінного протиепілептичного препарату залишається на розсуд лікаря і залежить від типу епілепсії.

Діти віком до 3 років

Дітям віком до 3 років рекомендовано застосовувати вальпроат лише як монотерапію та тільки після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту для цієї вікової групи (див. розділ «Особливості застосування. Тяжке ураження печінки» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного призначення дітям віком до 3 років похідних саліцилатів у зв'язку з ризиком гепатотоксичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оцінка часу кровотечі та показники зсідання крові

Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий аналіз крові із визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі та показники зсідання крові) до призначення препарату, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручанням і у разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю може виникнути необхідність зменшити дозу. Оскільки іноді дуже складно інтерпретувати дані щодо концентрації препарату у плазмі крові, дозу необхідно коригувати залежно від отриманого клінічного ефекту.

Панкреатит

Повідомлялося про панкреатит у виняткових випадках; тому пацієнти з гострим болем у животі повинні негайно пройти медичне обстеження. Якщо виникає панкреатит, прийом вальпроату необхідно припинити.

Імунологічні порушення

Хоча, як відомо, вальпроат натрію спричиняє імунологічні порушення лише у виняткових випадках, для пацієнтів із системним червоним вовчаком слід зважити користь та ризик застосування цього препарату.

Недостатність ферментів циклу сечовини. При наявності підозри на недостатність ферментів циклу утворення сечовини необхідно проводити метаболічні дослідження до початку лікування препаратом через ризик розвитку гіперамоніємії при застосуванні вальпроату.

Цукровий діабет

У хворих на цукровий діабет, які отримують лікування вальпроатом, деякі метаболіти вальпроєвої кислоти можуть спотворювати інтерпретацію тестів на кетонурію через помилкові позитивні значення.

Збільшення маси тіла

На початку лікування пацієнта слід поінформувати про ризик збільшення маси тіла та про відповідні заходи, яких слід вжити для зменшення цього ефекту.

Карбапенеми. Супутнє застосування препарату Депакін® Ентерік 300 мг і карбапенемів не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

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

Естрогенвмісні препарати. Одночасне застосування препарату з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенвмісними 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 перебігу епілепсії) при початку застосування естрогенвмісних засобів або при їхній відміні. Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить 41 мг натрію в кожній таблетці, що еквівалентно 2,1 % рекомендованого ВООЗ максимального добового споживання 2 г натрію для дорослої людини.

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 є неефективними для лікування епілепсії;
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективну контрацепцію під час лікування.

Для жінок, які планують завагітніти, необхідно докласти усіх зусиль, щоб замінити вальпроат прийнятним альтернативним засобом лікування до зачаття дитини.

Жінки репродуктивного віку.

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»).

Тератогенність і вплив на внутрішньоутробний розвиток.

Якщо жінка планує вагітність. Лікування вальпроатом жінок, які планують завагітніти або які є вагітними, 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, жінка має отримати додаткові консультації стосовно ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

Вагітні жінки. Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, їй 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 смерті вагітної і ненародженої дитини.

Якщо на підставі ретельної оцінки ризиків та користі вирішено продовжувати лікування вальпроатом під час вагітності, рекомендується нижчезазначене.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та 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 випадку лікування препаратом під час вагітності.

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

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності може знизити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які можуть виникнути при будь-якій вагітності. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Ризик застосування вальпроату під час вагітності. Застосування вальпроату як монотерапії або

у складі політерапії, у т. ч. з іншими антиепілептиками, часто пов'язано з відхиленнями від норми перебігу вагітності. Доступні дані свідчать про підвищений ризик тяжких вад розвитку та порушення розвитку центральної нервової системи при монотерапії та комбінованій терапії вальпроатом у порівнянні з таким у популяції, яка не отримувала вальпроат.

Вальпроат продемонстрував здатність перетинати плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людини (див. розділ «Фармакокінетика»). У тварин тератогенний ефект був продемонстрований у мишей, щурів і кроликів (див. розділ «Дані доклінічних досліджень»).

Вроджені вади розвитку. Метааналіз, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показав, що у приблизно 11 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом у період вагітності, були тяжкі вроджені вади розвитку. Такий ризик значних вад розвитку є вищим, ніж у 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, а наявні дані свідчать про те, що він є дозозалежним і при комбінованій терапії з використанням вальпроату. Проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту малих і значних вад розвитку. Найчастіші 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 (у тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Вплив вальпроату в утробі матері також може завдати шкоди слуху або призвести до глухоти через деформації вуха та/або носа (побічний ефект) і/або пряму токсичну дію на функцію слуху. Описано випадки одnobічної та двобічної втрати або порушення слуху. Проте результати не були повідомлені для всіх випадків. У більшості з тих випадків, про які повідомлялося, відновлення слуху не відбулося.

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 розвитку нервової системи. Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик порушення розвитку нервової системи (включаючи аутизм), імовірно, 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 ризики порушення розвитку нервової системи у дітей також значно підвищувалися в порівнянні з ризиками у дітей у загальній популяції або у дітей, матері яких хворіли на епілепсію, але не отримували лікування. Точний період вагітності, під час якого існує ризик даних ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, що застосовувався як монотерапія показали, що приблизно в 30-40 % випадків відзначалися затримки їх 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, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) порівняно з загальною досліджуваною популяцією.

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

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

Ризик в неонатальному періоді. Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний 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 відрізняти 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.

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 за необхідності якомога раніше призначити відповідне лікування.

Годування груддю. Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. У новонароджених/немовлят, чиї

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[®] Ентерік 300, 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 (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках зазначається, що порушення фертильності є оборотним і зникає 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 оборотність чоловічого безпліддя була невідома.

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

Пацієнтів необхідно попереджати про ризики, пов'язані з керуванням автотранспортом або роботою з іншими механізмами, особливо у разі виникнення неврологічних побічних ефектів (сонливості тощо) (див. розділ «Побічні реакції»). Також пацієнтів слід попереджати про ризик виникнення сонливості, особливо якщо вони отримують комплексну протисудомну терапію або одночасну терапію бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована середня добова доза вальпроату натрію становить 20-30 мг/кг для дітей та дорослих. Добові дози понад 35 мг/кг для дітей та 30 мг/кг для дорослих дуже рідко є необхідними при монотерапії препаратом.

Терапевтичний ефект, як правило, спостерігається, коли концентрація препарату у плазмі крові досягає 40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л).

Дозу слід зменшити, якщо концентрації препарату у плазмі крові перевищують 200 мг/л (1388 мкмоль/л). Рівень препарату у плазмі крові рекомендується визначати при застосуванні дози 50 мг/кг на добу або вище.

Зразки крові для визначення концентрації вальпроєвої кислоти бажано брати вранці перед прийманням першої дози препарату.

Монотерапія першої лінії. Незалежно від віку пацієнта лікування вальпроатом натрію слід розпочинати поступово: початкова добова доза повинна становити приблизно 10 мг/кг з подальшим підвищенням на 5 мг/кг кожні 2-3 дні, щоб досягти оптимальної дози впродовж приблизно 1 тижня. Лікування препаратом вимагає поступового титрування.

Комбінація з іншими протиепілептичними засобами. Дозу вальпроату титрують поступово, впродовж приблизно 2 тижнів до досягнення оптимальної дози, яка, як правило, є аналогічною

дозі, що застосовується при монотерапії, або іноді може бути дещо вищою. Тому слід застосовувати початкову дозу 10 мг/кг, яку поступово збільшувати на 5 мг/кг кожні 2-3 дні.

При додаванні вальпроату до комбінованого лікування з іншими протиепілептичними засобами їхні дози слід зменшити принаймні на чверть з двох причин: внаслідок індукції ферментів ці препарати збільшують швидкість метаболізму, а, отже, і кліренс вальпроєвої кислоти, а також через те, що вальпроєва кислота уповільнює метаболізм інших протиепілептичних засобів.

Заміна інших протиепілептичних засобів вальпроатом натрію або заміна вальпроату натрію іншими протиепілептичними засобами. Якщо планується замінити протиепілептичний препарат, що застосовувався раніше, на вальпроат, то попередній засіб слід відмінити поступово. Така заміна повинна здійснюватися впродовж 2-4 тижнів, але тривалість періоду, коли йде заміна, збільшується у випадку, якщо пацієнт вже давно хворіє на епілепсію, епілептичні напади належним чином не контролюються або попередня терапія проводилася впродовж тривалого періоду часу чи схема лікування включала фенobarбітал, примідон та/або фенітоїн.

Початкова доза вальпроату натрію становить 5 мг/кг з подальшим підвищенням на 5 мг/кг кожні 4-5 днів, щоб досягти оптимальної дози впродовж приблизно 2-3 тижнів.

Якщо здійснювати заміну вальпроату натрію іншим протиепілептичним засобом, то перехід слід здійснювати шляхом поступового зменшення дози одного препарату та поступового збільшення дози іншого. Добові дози зменшувати поступово на 5-10 мг/кг/на добу кожні 2-3 дні.

Добову дозу препарату розподіляти на 3-4 прийоми.

Пацієнтам із добре контрольованою епілепсією можна приймати препарат один раз на добу у дозі від 20 до 30 мг/кг.

Препарат бажано приймати під час вживання їжі, таблетки необхідно ковтати цілими.

Якщо лікування вальпроатом натрію необхідно повністю відмінити, добову дозу слід знижувати поступово на 5-10 мг/кг/на добу кожні 2-3 дні.

Через процес подовженого вивільнення діючої речовини препарату та з огляду на природу допоміжних речовин у складі препарату інертна матриця не всмоктується у шлунково-кишковому тракті, а виводиться з фекаліями після вивільнення діючої речовини.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Може знадобитися зниження дози через збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у крові. Це збільшення спричинює зниженням концентрації альбуміну у плазмі крові та ниркової екскреції незв'язаних метаболітів, що обов'язково слід враховувати та відповідним чином зменшувати дози препарату.

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»).

Пацієнти з печінковою недостатністю. У пацієнтів, які отримували вальпроат, описані випадки порушення функції печінки, в тому числі тяжка печінкова недостатність (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку. Зміни фармакокінетичних показників (збільшення об'єму розподілу та

зменшення зв'язування з альбумінами плазми крові, що призводить до збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у крові). Однак ці зміни, як правило, мають обмежене клінічне значення. Дозу слід визначати залежно від клінічного ефекту (контроль епілептичних нападів) та концентрації препарату у крові.

Діти і підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки. Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії. Лікування цим препаратом слід призначати тільки в тому випадку, коли інші види терапії є неефективними або не переносяться пацієнтами. Вальпроат призначається та відпускається відповідно до умов Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»); користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. Як правило, препарат Депакін⁰ Ентерік 300 слід призначати як монотерапію у найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у вигляді лікарської форми з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій у плазмі крові. Добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Діти. Для дітей віком до 11 років найбільш прийнятними лікарськими формами для застосування є сироп і краплі для перорального прийому.

Передозування.

Можуть спостерігатися різні клінічні прояви, від помірної симптоматики (сонливість, седация тощо) до тяжкого отруєння з комою, гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням дихання та метаболічним ацидозом, артеріальною гіпотензією та судинним колапсом/шоком.

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

У дітей при помірному передозуванні найчастіше спостерігається такий симптом, як сонливість.

Проте симптоми можуть бути різними, і повідомлялося про випадки судом на фоні дуже високих рівнів препарату в плазмі крові. Були описані випадки внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної із набряком головного мозку.

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

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

Рівні препарату в плазмі або сироватці крові не обов'язково корелюють з ознаками отруєння.

Лікування передозування в умовах стаціонару має бути симптоматичним: промивання шлунка може бути корисним у межах 10–12 годин після перорального прийому препарату; необхідний

моніторинг серцево-судинної та дихальної функцій.

У разі масивного передозування успішно використовувалися замісне переливання крові та гемодіаліз, але слід враховувати, що діалізу піддається лише вільна фракція препарату, яка становить приблизно 10 % від його загального вмісту.

У деяких окремих випадках успішно застосовувався налоксон.

Після подолання гострої фази отруєння слід відновити лікування вальпроатом у мінімальній ефективній дозі, щоб уникнути ризику розвитку епілептичного статусу.

У разі передозування вальпроату, що призводить до гіперамоніємії, карнітин можна вводити внутрішньовенно, щоб спробувати нормалізувати рівень аміаку.

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій визначена таким чином: 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 ($< 1/10\,000$); частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними).

Вроджені, родинні та генетичні розлади. Вроджені вади розвитку та порушення розвитку нервової системи (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, часта тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку, в тому числі справжня еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: гіпонатріємія. Збільшення маси тіла. Оскільки збільшення маси тіла може призвести до погіршення клінічних симптомів синдрому полікістозних яєчників, масу тіла необхідно ретельно контролювати.

Рідко: гіперамоніємія (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без будь-яких істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки, особливо на фоні політерапії. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, необхідні додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»: Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії. Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії).

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

Повідомлялося про зниження мінеральної щільності кісток, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які тривалий час лікування вальпроатом натрію. Механізм, за допомогою

якого вальпроат натрію впливає на кістковий метаболізм, не визначений

Повідомлялося про випадки дефіциту карнітину після застосування вальпроєвої кислоти. Цей дефіцит проявляється переважно у вигляді підвищеної втомлюваності, загальної слабкості та міалгії. У разі виникнення таких симптомів слід розглянути можливий дефіцит карнітину, обумовлений вальпроєвою кислотою.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади, які можуть бути необоротними, ступор*, сонливість, судоми*, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм або запаморочення можуть виникнути через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції і спонтанно минають через кілька хвилин.

Нечасто: кома*, енцефалопатія, летаргія (див. нижче), оборотний синдром паркінсонізму, атаксія, парестезія, загострення судом, запаморочення (при внутрішньовенній ін'єкції запаморочення може виникнути протягом декількох хвилин; цей ефект, як правило, зникає протягом декількох хвилин).

Рідко: оборотна деменція з атрофією головного мозку, когнітивні розлади, диплопія.

* Повідомлялося про випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії). Ці явища були поодинокими або були пов'язані зі збільшенням кількості випадків судом на фоні лікування. Вони зменшувалися після відміни препарату або зниження його дози. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо із застосуванням фенobarбіталу або топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату натрію. .

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: втрата слуху.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасто: плевральний випіт.

Шлунково-кишкові розлади.

Дуже часто: нудота*.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль в епігастральній ділянці, діарея, які можуть спостерігатися на початку лікування та зазвичай минають через кілька днів без необхідності відміняти препарат.

*Також спостерігається через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції та мимовільно минає через кілька хвилин.

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, оборотний синдром Фанконі. Проте механізм цих ефектів препарату наразі не з'ясований.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

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

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

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»).

Розлади з боку судин.

Часто: кровотеча.

Нечасто: васкуліт.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

Гепатобіліарні розлади.

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

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: безпліддя у чоловіків (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістоз яєчників.

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

Розлади з боку психіки.

Часто: сплутаність свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, синдром дефіциту уваги уваги*.

Рідко: поведінкові розлади*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

* Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.

Дослідження.

Часто: збільшення маси тіла*

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

* Оскільки збільшення маси тіла може призвести до погіршення клінічних симптомів синдрому полікістозних яєчників, масу тіла необхідно ретельно контролювати (див. розділ «Особливості застосування»).

Були відмічені інші зміни в результатах лабораторних досліджень, які передбачають підвищення рівня певних ферментів: АСАТ, АЛАТ, ЛДГ, лужної фосфатази, амілази. Оскільки ці зміни можуть бути залежними від дози та минулими, їх слід контролювати та коригувати лікування (зменшення дози або припинення лікування) на основі курсу та ступеня змін (наприклад, призупинення лікування, якщо печінкові трансамінази перевищують в три рази верхню межу норми).

Діти.

Профіль безпеки 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 маленьких дітей, особливо віком до 3 років. Маленькі діти також піддаються особливому ризику панкреатиту. Ці ризики зменшуються з віком (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади, такі як агресія, збудження, порушення уваги, аномальна поведінка, психомоторна гіперактивність і розлад навчання, в основному спостерігаються 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 їх 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. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

№ 100 (10x10): по 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Санофі Вінтроп Індастрія.

2. САНОФІ-АВЕНТІС С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. 1, ру де ля Вірж, АМБАРЕ ЕТ ЛАГРАВ 33565 – КАРБОН БЛАН Седекс, Франція.

2. Ктра. С-35 (Ла Батлорія-Осталрік, км 63,09) 17404 Ріеллс і Віабреа, (Жирона), Іспанія.