ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНКОРАТ ХРОНО

(ENCORATE CHRONO)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію та вальпроєва кислота;

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

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

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

допоміжні речовини: гіпромелоза, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, акрилатний сополімер, титану діоксид (Е 171), жовтий захід FCF (Е 110), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою оранжевого кольору, гладенькі з обох боків (200 мг, 300 мг);

таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою оранжевого кольору, гладенькі з обох боків (500 мг).

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

У процесі фармакологічних досліджень на тваринах було показано, що вальпроат натрію має протисудомні властивості на різних моделях експериментальної епілепсії (з генералізованими та фокальними судомами).

Аналогічно у процесі досліджень було показано, що вальпроат натрію чинить

протиепілептичну дію при різних формах епілепсії у людини. Імовірно, ця дія базується на ГАМК-ергічній (опосередкованій гамма-аміномасляною кислотою) активності, яка попереджає або обмежує дифузію розрядів.

У процесі деяких досліджень *in vitro* було помічено, що вальпроат натрію може стимулювати реплікацію ВІЛ-1, однак цей ефект слабкий і в більшості досліджень не був відтворюваним. Клінічні наслідки такого ефекту для пацієнтів, інфікованих вірусом ВІЛ-1, не відомі. При застосуванні вальпроату натрію пацієнтам, інфікованим вірусом ВІЛ-1, слід брати до уваги цю інформацію для правильної інтерпретації результатів аналізу вірусного навантаження.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому препарату Енкорат Хроно його біодоступність у плазмі крові наближається до 100 %.

У плазмі крові препарат знаходиться у формі вальпроєвої кислоти. Абсорбція препарату Енкорат Хроно, таблеток, вкритих оболонкою, пролонгованої дії, у шлунково-кишковому тракті починається одразу і має рівномірний і подовжений характер. Завдяки цьому досягається відсутність піків плазмової концентрації діючої речовини і краще підтримання терапевтичних концентрацій вальпроєвої кислоти в часі.

Розподіл. Об’єм розподілу вальпроєвої кислоти обмежений в основному кров’ю та позаклітинними рідинами, що швидко оновлюються.

Зв’язування з білками крові відбувається в основному з альбуміном і є дозозалежним та насичуваним. При загальній концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові 40–100 мг/л частка її вільної фракції зазвичай становить 6–15 %.

Концентрація вальпроєвої кислоти у спинномозковій рідині подібна до концентрації її вільної фракції у плазмі крові (близько 10 %).

Вальпроєва кислота виводиться при діалізі, але об’єм виведеної фракції значно зменшується через її зв’язування з альбуміном (близько 10 %).

Вальпроат натрію проникає через плацентарний бар’єр. Вальпроєва кислота проникає у грудне молоко (1–10 % від загальної концентрації в сироватці крові) жінок, які отримували препарат Енкорат Хроно у період лактації.

Після початку тривалої терапії препаратом Енкорат Хроно рівноважна концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові досягається приблизно через 3–4 дні, у деяких випадках – через триваліший період часу.

Терапевтична плазмова концентрація вальпроєвої кислоти зазвичай знаходиться у діапазоні 40–100 мг/л (278–694 мкмоль/л). Якщо загальна плазмова концентрація вальпроєвої кислоти утримується на рівні вище 150 мг/л (1040 мкмоль/л), то добову дозу препарату слід зменшити.

Метаболізм. Енкорат Хроно 500 мг метаболізується головним чином у печінці. Основними метаболічними шляхами є глюкуронідація та бета-окиснення. На відміну від більшості інших протиепілептичних засобів, вальпроат натрію не прискорює ані власне розщеплення, ані розщеплення інших речовин, таких як естроген та прогестерон. Ця властивість знаходить своє відображення у відсутності будь-якого індукуючого впливу на ферменти, що беруть участь у

системі цитохрому Р450.

Елімінація. При постійному застосуванні вальпроєвої кислоти її середній період напіввиведення із плазми крові у дорослих становить 10,6 години (хоча він може знаходитися в діапазоні від 5 до 20 годин), через що добову дозу необхідно розділяти на два прийоми. У доношених новонароджених напіввиведення починається через 20–30 годин і поступово, залежно від розвитку дитини, наближається до значень, характерних для дорослих.

Екскретується вальпроєва кислота переважно нирками. Мала частка виводиться у незміненому вигляді, а більша частина введеної дози екскретується у формі метаболітів.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

*Ниркова недостатність. З*меншується ступінь зв'язування з альбуміном. Необхідно пам'ятати про можливість підвищення сироваткової концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти. У разі такого підвищення слід відповідно зменшити дозу препарату.

Пацієнти літнього віку. Спостерігалися зміни фармакокінетичних параметрів, але вони не були особливо значущими. У зв'язку з цим дозу необхідно визначати на основі клінічної відповіді (тобто контролю судом).

Доклінічні дані з безпеки

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 спостерігалося 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. Виходячи з цих даних, вплив на яєчка 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.

Основним показанням до застосування препарату Енкорат Хроно, бажано як монотерапії, є первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією або без неї, фотосенситивні форми епілепсії.

Також препарат Енкорат Хроно як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами є ефективним при таких захворюваннях:

- вторинна генералізована епілепсія, особливо синдром Веста (судоми у дітей раннього віку) та синдром Леннокса-Гасто;

- парціальна епілепсія з простою або комплексною симптоматикою (психосенсорні форми, психомоторні форми);

- епілепсія із вторинною генералізацією;

- змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).

Лікування епізодів манії, асоційованих із біполярними афективними розладами, при наявності протипоказань до застосування або непереносимості літію. Профілактика рецидивів дистимічних епізодів у дорослих пацієнтів з біполярними розладами, у яких при лікуванні епізодів манії є терапевтична відповідь на терапію вальпроатом.

Протипоказання.

- Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Особливості застосування» та «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 вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

- Гострий гепатит.

- Хронічний гепатит.

- Тяжкий гепатит в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинений лікарськими засобами.

- 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 полімеразу гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, дітям віком до двох років, у яких підозрюється наявність розладу, пов’язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам із порушенням орнітинового циклу в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби.

Нейролептики, інгібітори моноамінoксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни. Препарат може потенціювати ефекти інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, ІМАО, антидепресанти і бензодіазепіни. У зв'язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії. Дані клінічного дослідження показали, що додавання *оланзапіну* до терапії вальпроатом або літієм може значно підвищити ризик виникнення побічних реакцій, пов'язаних з оланзапіном, таких як нейтропенія, тремор, сухість у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розлади мовлення та сонливість.

Літій. Вальпроат не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Оланзапін. Вальпроат може зменшувати плазмові концентрації оланзапіну.

Фенобарбітал. Вальпроат збільшує плазмові концентрації фенобарбіталу через інгібування печінкового метаболізму, в результаті чого виникає сонливість, особливо у дітей. Тому необхідне клінічне спостереження за станом пацієнтів протягом перших 15 днів комбінованої терапії. При виникненні сонливості дозу фенобарбіталу слід негайно зменшити та, якщо необхідно, визначити його плазмову концентрацію.

Примідон. Вальпроат збільшує плазмові концентрації примідону, при цьому асоційовані з ним небажані ефекти (такі як сонливість) посилюються. Цей вид взаємодії зникає при тривалій терапії. Рекомендується клінічне спостереження, особливо на початку застосування комбінованої терапії, з коригуванням дози примідону в разі необхідності.

Фенітоїн. Вальпроат зменшує загальні плазмові концентрації фенітоїну, зокрема, він збільшує концентрацію вільної фракції фенітоїну з можливою появою ознак передозування (вальпроєва кислота витісняє фенітоїн з його місць зв'язування з білками плазми крові і зменшує його печінковий катаболізм). У зв'язку з цим рекомендується клінічне спостереження. При проведенні аналізу щодо визначення плазмових концентрацій фенітоїну слід вимірювати саме рівень його вільної фракції.

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.

Ламотриджин. Підвищений ризик серйозних шкірних реакцій (токсичний епідермальний некроліз). 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.

Фелбамат. Вальпроат може знижувати середній кліренс фелбамату на 16 %.

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.

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

Зидовудин. Ризик збільшення побічних реакцій зидовудину, 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.

Німодипін (перорально та, як екстраполяція, парентерально). У пацієнтів, які одночасно отримують вальпроат натрію та німодипін, концентрація німодипіну у плазмі крові може збільшитися на 50 %, тому в разі артеріальної гіпотензії дозу німодипіну необхідно зменшити.

Темозоломід. Одночасне застосування темозоломіду та вальпроату може призвести до незначного зниження кліренсу темозоломіду, яке з клінічної точки зору не є значущим.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту.

Звіробій. Ризик зниження плазмових концентрацій і зменшення ефективності антиконвульсанту.

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

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.

Мефлохін та *хлорохін* посилюють метаболізм вальпроєвої кислоти. Крім того, він може спричиняти судоми, що призводить до ризику виникнення епілептичного нападу, якщо ці два лікарські засоби застосовувати одночасно. Тому може виникнути необхідність корекції дози препарату Енкорат Хроно.

Застосування препарату Енкорат Хроно одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв’язування з білками плазми крові (наприклад, *з ацетилсаліциловою кислотою*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Вальпроєва кислота може збільшувати концентрацію вільної фракції *варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів* через конкурування за місця зв’язування з альбуміном. Тому у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К, слід більш ретельно контролювати протромбіновий час.

Одночасне застосування з *циметидином або еритроміцином* з високою імовірністю буде призводити до збільшення сироваткової концентрації вальпроєвої кислоти (через зниження печінкового метаболізму вальпроєвої кислоти).

Карбапенеми. Повідомляли про зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів *(паніпенем, меропенем, іміпенем*), що призводять до 60-100 % зниження рівня вальпроєвої кислоти протягом двох днів, та ризику

розвитку судом. У зв’язку зі швидким та значним зменшенням концентрації препарату одночасного застосування карбапенемових засобів у стабілізованих пацієнтів, які приймають вальпроєву кислоту, необхідно уникати (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний контроль рівня вальпроєвої кислоти у крові.

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

Фелбамат знижує кліренс вальпроєвої кислоти на 22-50 %, відповідно збільшується концентрація вальпроєвої кислоти у сироватці крові з ризиком передозування. На тлі терапії фелбаматом та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози вальпроату.

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

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

Естрогеновмісні лікарські засоби, включаючи естрогеновмісні гормональні контрацептиви. Естрогени є індукторами ізоформ UDP-глюкуронозилтрансферази, що беруть участь у глюкуронізації вальпроату, вони можуть збільшувати кліренс вальпроату, що може призвести до зниження концентрації вальпроату у плазмі крові та зниження його ефективності (див. розділ особливості застосування»). Рекомендується моніторинг рівня вальпроту в плазмі крові.

З іншого боку, вальпроєва кислота не зумовлює ферментіндукуючого впливу, тому вона не зменшує загальну плазмову концентрацію естрогену та прогестерону в жінок, які застосовують гормональні контрацептиви.

Інші взаємодії.

Рекомендується з обережністю застосовувати вальпроат у поєднанні з новими антиепілептичними засобами, фармакодинаміка яких може бути недостатньо вивченою.

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

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

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

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Через високий тератогенний потенціал та ризик порушень розвитку немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Енкорат Хроно не слід застосовувати дітям

і підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. Якщо лікування іншими препаратами неможливе, вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умови Програми запобігання вагітності.

Лікар, який призначає препарат, повинен:

- 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 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 запліднення 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 пацієнтів;

- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов’язані із застосуванням 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, повинен 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, повинен 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 пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, повинен 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 повинен 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 з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл, 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 бар’єрний метод. 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 повинна 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 повинен обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування та впевнитися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики повинна 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 використання методів контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо таке переведення неможливе, жінка повинна отримати додаткові консультації щодо ризиків, пов’язаних із вальпроатом для ненародженої дитини, щоб мати належну інформацію для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім’ї.

Вагітність. Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніла, її 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 повинен 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 пацієнткам з 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 розвитку нервової системи) вальпроату та надання інструкцій щодо застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та детальної інформації про вимоги Програми запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картку пацієнта необхідно видати 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).

Незважаючи на відсутність конкретних доказів щодо несподіваного рецидиву основних симптомів після припинення застосування вальпроату, припинення терапії зазвичай слід проводити лише під наглядом лікаря, поступово знижуючи дозу. Це пов’язано з можливістю раптових змін концентрації препарату в плазмі крові, що призводить до рецидиву симптомів захворювання.

Тяжке ураження печінки.

Умови виникнення. Відзначені випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід 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 або дегенеративними захворюваннями.

У дітей віком від 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

Дітям віком до 3 років препарат Енкорат Хроно слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після зважування клінічних переваг та ризику ураження печінки або панкреатиту. Разом з цим не слід застосовувати саліцилати дітям віком до 16 років (див. довідкову інформацію щодо ацетилсаліцилової кислоти/саліцилатів щодо синдрому Рея).

У більшості випадків таке ураження печінки відзначалося протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2-12 тижнів, та найчастіше – при комплексній протиепілептичній

терапії.

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

– неспецифічні симптоми, що 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, незважаючи на належне дотримання рекомендацій з терапії.

Пацієнта (або його рідних, якщо пацієнт – дитина) потрібно поінформувати щодо необхідності негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, у т. ч. провести клінічні обстеження, лабораторні дослідження функції печінки.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно проводити протягом перших 6 місяців лікування. Необхідно наголосити, що часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівня трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображають синтез білка, особливо рівнень протромбіну. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівня фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів), необхідно негайно припинити терапію препаратом Енкорат Хроно. Як застережний захід та при одночасному застосуванні слід також припинити терапію саліцилатами, оскільки вони мають однаковий метаболічний шлях. Слід повторно виконати лабораторні аналізи залежно від виявлених змін показників.

Як і при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівня трансаміназ, особливо на початку терапії. У таких пацієнтів рекомендовано провести більш розгорнуте лабораторне дослідження (включаючи визначення рівня протромбіну), за необхідності рекомендовано розглянути зменшення дозування і повторити лабораторне дослідження.

Панкреатит.

Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого 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 зазвичай спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ураженням головного мозку або у тих, хто отримує політерапію протиепілептичними препаратами.

Якщо панкреатит розвивається на тлі печінкової недостатності, то ризик виникнення летального випадку 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, для пацієнтів із підвищеним рівнем ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат та вжити необхідних заходів альтернативної терапії.

Дітям віком до 3 років препарат Енкорат Хроно слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту.

Рекомендується виконувати аналіз 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»).

Посилення судом.

Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, прийом вальпроату, замість покращення стану, може призводити до оборотного посилення частоти і тяжкості судом (у 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 через фармакокінетичну взаємодію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичність (ураження печінки або енцефалопатія, див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») або передозування.

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

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 процесі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ефекту не відомий, і доступні на сьогодні дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на тлі застосування вальпроату.

У зв’язку з цим слід спостерігати за пацієнтами 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.

Вплив довгострокового лікування на метаболізм кісткової тканини.

Зафіксовано випадки зниження мінеральної щільності кісткової тканини, які можуть свідчити про наявність остеопенії або остеопорозу і навіть призводити до виникнення атипових переломів, у пацієнтів, які проходили тривале лікування вальпроєвою кислотою. Механізм дії вальпроєвої кислоти на метаболізм кісткової тканини ще не з’ясований (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Супутнє застосування препарату Енкорат Хроно з ламотриджином і карбапенемами не

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

Цей лікарський засіб містить 18,5 мг натрію в одній таблетці по 200 мг, 28 мг натрію у одній таблетці по 300 мг, 46 мг натрію в одній таблетці по 500 мг. Це необхідно враховувати пацієнтам, які дотримуються суворої дієти з низьким вмістом натрію.

Когнітивні або екстрапірамідні розлади.

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

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), зафіксовано 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 із POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатія нез’ясованого походження, рефрактерна епілепсія (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресія психомоторних функцій, аксональна сенсомоторна нейропатія, міопатія, мозочкова атаксія, офтальмоплегія або ускладнена мігрень з потиличною аурою. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Гематологічні дослідження.

До початку терапії пацієнту необхідно зробити аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, часу кровотечі та часу згортання крові), якщо планується хірургічна операція або у разі виникнення гематом чи спонтанної кровотечі (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.

Слід уникати одночасного призначення дітям похідних саліцилатів у зв’язку з ризиком гепатотоксичності і ризиком кровотеч.

Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам із недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою (див. розділ «Протипоказання»).

У дітей, в анамнезі яких є печінкові та шлунково-кишкові розлади нез’ясованого походження (відсутність апетиту, блювання, гострі епізоди цитолізу), епізоди летаргії або коми, затримка розумового розвитку або у сімейному анамнезі яких відмічаються випадки смерті новонародженого або немовляти, перед початком будь-якої терапії вальпроатом необхідно виконати аналізи з оцінкою метаболічних показників, особливо тести з оцінки вмісту аміаку в крові натще і після вживання їжі.

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

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

Системний червоний вовчак.

Хоча відомо, що цей лікарський засіб обумовлює імунологічні розлади лише у виняткових випадках, для пацієнтів із системним червоним вовчаком слід зважити співвідношення користь/ризик див. розділ побічні реакції.

Порушення циклу утворення сечовини.

Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам із недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою (див. розділ «Протипоказання»).

Збільшення маси тіла.

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

Пацієнти з цукровим діабетом.

Оскільки вальпроат виводиться в основному нирками, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетонові тіла може дати хибнопозитивний результат у пацієнтів із цукровим діабетом.

Пацієнти із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ).

Пацієнтів із супутнім дефіцитом КПТ типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Алкоголь.

Не слід вживати алкогольні напої під час лікування вальпроатом.

Допоміжні речовини лікарського засобу містять азобарвник жовтий захід FCF (E 110), що може спричиняти розвиток алергічних реакцій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

- під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними;

- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності.

Ризик, пов’язаний із впливом вальпроату під час вагітності.

Як монотерапія вальпроатом, так і політерапія, що містить вальпроат, асоційовані з негативними наслідками вагітності. Наявні дані свідчать про те, що протиепілептична політерапія, одним із препаратів якої є вальпроат, асоціюється з вищим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом.

Вроджені вади розвитку.

Дані, отримані при метааналізі, в який були включені дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % ДІ: 8,16 – 13,29). Такий ризик найчастіших вад розвитку вищий, ніж у загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %. Цей ризик дозозалежний, проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту рідкісних та частих 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, дефекти розвитку кінцівок (у тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Порушення розвитку.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавалися його впливу. Цей ризик, ймовірно, дозозалежний, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. 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, показали, що приблизно у 30–40 % випадків відзначалася затримка їх розвитку: 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 нижчий, ніж у дітей, які піддавалися 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 піддавалися впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків обмежені.

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

Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавалися впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинутися симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

Жінки репродуктивного віку (див. інформацію вище та розділ «Особливості застосування»).

Препарат Енкорат Хроно не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші засоби лікування неефективні або погано переносяться пацієнткою. У разі неможливості застосування інших засобів лікування препарат Енкорат Хроно 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 тлі лікування (принаймні щорічно).

Якщо жінка планує вагітність.

Лікування вальпроатом жінок, які планують завагітніти або які є вагітними, необхідно переоцінити. 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 повина отримати додаткові консультації щодо ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття інформованого рішення щодо планування сім’ї.

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 або вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Вагітні жінки.

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування неефективні (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 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 порівняно з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій у 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 або інших вад розвитку.

Внутрішньоутробний вплив вальпроатів також може призвести до погіршення слуху або глухоти через вади розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або безпосереднього токсичного впливу на функцію слуху. Випадки описують як односторонню, так і двосторонню глухоту або порушення слуху. Не у всіх випадках були відомі наслідки. У більшості випадків з відомим наслідком одужання не наступило.

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.

Перед пологами.

Перед пологами у жінки слід виконати аналізи з оцінкою показників згортання крові, включаючи, зокрема, визначення вмісту тромбоцитів, рівня фібриногену та часу згортання крові (активований частковий тромбопластиновий час, (а ЧТЧ)).

Застосування добавок, які містять фолати, перед вагітністю може знизити ризик дефектів розвитку нервової трубки плода, що є характерним для будь-якої вагітності. Проте наявні доказові дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам або вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Ризик для новонароджених.

Зафіксовано окремі випадки геморагічного синдрому у новонароджених, матері яких отримували вальпроат натрію/вальпроєву кислоту під час вагітності. Цей геморагічний синдром зумовлений тромбоцитопенією та гіпофібриногенемією. Також повідомляли про випадки афібриногенемії, деякі з яких були летальними. Однак цей синдром слід відрізняти від зниження рівнів факторів зсідання крові, залежних від 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 для новонароджених слід робити аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, плазмового рівня фібриногену, тести на зсідання крові та визначення рівня факторів зсідання крові.

Випадки гіпоглікемії були зареєстровані у новонароджених, матері яких приймали вальпроат протягом III триместру вагітності.

Випадки гіпотиреозу були зареєстровані у новонароджених, матері яких приймали вальпроат у

період вагітності.

Абстинентний синдром відміни (зокрема збудження, дратівливість, підвищена збудливість, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезія, порушення тонусу, тремор, судоми та порушення харчування) можуть виникнути у новонароджених, матері яких приймали вальпроат протягом останнього триместру вагітності.

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.

Період годування груддю. Екскреція вальпроату натрію у грудне молоко становить приблизно 1 –10 % від його концентрації в сироватці крові. У новонароджених/немовлят, чиї матері отримували лікування цим препаратом, спостерігалися розлади з боку крові. Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Енкорат Хроно, 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 рівня тестостерону у жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції у чоловіків (див. розділ «Побічні реакції»). У випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція оборотна та зникає після припинення лікування препаратом.

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

Через можливі небажані ефекти препарат Енкорат Хроно може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Пацієнтів слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або при застосуванні препарату в комбінації з бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку.

Лікування вальпроатом повинно бути ініційоване та контролюватися спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії.

Вальпроат не слід застосовувати дітям і підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. У цьому випадку вальпроат призначають відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епілепсія.

Звичайна доза. Добову дозу визначають відповідно до віку і маси тіла пацієнта. Однак слід мати на увазі, що діапазон індивідуальної чутливості до вальпроату досить широкий. Оптимальну дозу визначають відповідно до отриманої клінічної відповіді. При незадовільному контролі судом або при підозрі на можливість розвитку побічних реакцій може бути потрібне, окрім клінічного спостереження, визначення концентрації лікарського засобу у плазмі крові.

Як монотерапія першої лінії.

Завдяки лікарській формі Хроно (пролонгована дія) добову дозу препарату можна застосовувати за один прийом. В ідеалі препарат слід приймати на початку вживання їжі. Найчастіше слід застосовувати такі добові дози:

- 25 мг/кг для дітей;

- 20–25 мг/кг для підлітків;

- 20 мг/кг для дорослих;

- 15–20 мг/кг для осіб літнього віку.

Якщо можливо, терапію препаратом Енкорат Хроно слід розпочинати поступово. Початкова добова доза становить 10–15 мг/кг, потім її слід підвищувати з інтервалом 2–3 дні, досягаючи рекомендованої добової дози приблизно через тиждень. Після досягнення необхідної дози лікарського засобу, застосованого як монотерапію, наприклад 15 мг/кг/добу для осіб літнього віку; 20 мг/кг/добу для дорослих або підлітків; 25 мг/кг/добу для дітей, може бути необхідним спостереження протягом певного періоду часу. Якщо клінічна ефективність на цьому етапі задовільна, слід і надалі дотримуватися цієї дози.

У рідкісних випадках, особливо при монотерапії, буває необхідним застосування добових доз, вищих за 25 мг/кг, для осіб літнього віку, 30 мг/кг для дорослих або підлітків або 25 мг/кг для дітей.

Якщо ці дози все ще не дають змоги досягти контролю судом, можна продовжувати підвищувати дози. Якщо добова доза перевищує 50 мг/кг, рекомендується розділяти її на 3 прийоми, при цьому необхідні додаткові клінічні спостереження і контроль показників біохімічного аналізу крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування препарату Енкорат Хроно у комбінації з іншими протиепілептичними засобами.

Розпочинати застосування вальпроату натрію слід таким самим чином, як і при монотерапії першої лінії. Середня добова доза зазвичай ідентична дозі, рекомендованій для монотерапії. Однак у деяких випадках ця доза може бути збільшена на 5–10 мг/кг.

Також слід враховувати вплив препарату Енкорат Хроно на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Енкорат Хроно.

Якщо планується поступово і повністю замінити попередній лікарський засіб на препарат Енкорат Хроно, то його слід застосовувати згідно з рекомендаціями для монотерапії першої лінії. Дозу певних попередніх лікарських засобів, особливо барбітуратів, одразу слід зменшити,

після чого поступово знижувати їхню дозу до повної відміни. Відміна повинна тривати 2–8 тижнів.

Епізоди манії у пацієнтів з біполярними розладами.

Рекомендована початкова доза становить 20 мг/кг/добу. Цю дозу необхідно якомога швидше збільшувати, доки не буде досягнута мінімальна терапевтична доза, яка дає змогу досягти бажаного клінічного ефекту.

Зазвичай, бажаний клінічний ефект досягається при концентрації вальпроату у плазмі крові від 45 до 125 мкг/мл.

Рекомендована підтримуюча доза при лікуванні біполярного розладу становить 1000-2000 мг/добу. Рідко доза може бути збільшена до максимального рівня – 3000 мг/добу. Слід коригувати дозу відповідно до індивідуальної клінічної відповіді.

Діти та підлітки: ефективність і безпека застосування препарату Енкорат Хроно для лікування епізодів манії, асоційованих із біполярними розладами, не досліджувалися.

Профілактика рецидивів епізодів манії, якими супроводжуються біполярні розлади.

Доза для профілактики рецидивів відповідає найменшій ефективній дозі, яка дозволяє належним чином контролювати симптоми гострої манії у даного пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 3000 мг.

Спеціальні інструкції щодо дозування. Таблетку ковтають цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи її.

У пацієнтів з нирковою недостатністю

Пацієнтам з нирковою недостатністю може знадобитися зменшення дози або збільшення дози пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Вальпроат натрію та вальпроєва кислота підлягає діалізу (див. розділ «Передозування»). Дозу слід змінювати відповідно до клінічного спостереження за пацієнтом (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки. Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії. Препарат слід призначати тільки у тому випадку, коли інші види терапії неефективні або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»); користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. Зазвичай, препарат Енкорат Хроно призначають як монотерапію в 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.

Діти.

Препарат призначають дітям з масою тіла понад 20 кг.

Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років (існує ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Дітям віком до 3 років рекомендується застосування вальпроату як монотерапії, але до початку терапії слід ретельно оцінити терапевтичну користь вальпроату щодо ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування дітей віком до

3 років через ризик розвитку гепатотоксичності.

У пацієнтів віком до 18 років оцінка ефективності та безпеки застосування препарату Енкорат Хроно для лікування маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами, не проводилася.

Передозування.

При плазмових концентраціях, вищих у 5-6 разів від терапевтичного максимуму, можливе виникнення нудоти, блювання та запаморочення.

Ознаки гострого масивного передозування (концентрація у плазмі крові у 10-20 разів перевищує максимальні терапевтичні рівні) зазвичай включають: поверхневу або глибоку кому, м’язову гіпотонію, гіпорефлексію, міоз, розлади дихальної функції, метаболічний ацидоз, артеріальну гіпотензію, циркуляторний колапс/шок.

Траплялися випадки, коли масивне передозування закінчувалося летальним наслідком. Однак прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий.

Симптоми при передозуванні можуть варіюватися, за наявності дуже високих рівнів діючої речовини у плазмі крові можливе виникнення судом.

Повідомляли про випадки внутрішньочерепної артеріальної гіпертензії, спричиненої набряком головного мозку.

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

Стаціонарні заходи при передозуванні: промивання шлунка може бути корисним протягом періоду до 10-12 годин після прийому препарату; необхідний контроль серцевої діяльності та дихальної функції.

У декількох окремих випадках успішно застосовували налоксон. У разі передозування успішно застосовували гемодіаліз та гемоперфузію.

Побічні реакції.

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

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

З боку гепатобіліарної системи.

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

Повідомляли про випадки виникнення тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну. Підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початку терапії, яке зазвичай є транзиторним.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у верхній частині живота, діарея, які часто спостерігаються у деяких пацієнтів на початку лікування, але вони зазвичай минають через кілька днів без відміни лікування. Частоту виникнення цих розладів можна значно зменшити, якщо приймати препарат під час або після вживання їжі.

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

З боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади**, ступор*, сонливість, судоми*, погіршення пам’яті, головний біль, ністагм, нудота або запаморочення.

Нечасто: кома*, енцефалопатія*, летаргія*, оборотний синдром паркінсонізму**, атаксія, парестезія, посилення судом (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: оборотна деменція, пов’язана з оборотною мозковою атрофією, когнітивні розлади. Повідомляли про випадки седації (особливо при прийомі з іншими протисудомними препаратами). При монотерапії такі випадки були минущими та виникали рідко на початку лікування.

*Ступор та летаргія, що можуть призвести до транзиторної коми/енцефалопатії; вони можуть бути ізольованими або пов’язаними зі збільшенням частоти нападів енцефалопатії під час терапії, їх прояви зменшуються після припинення прийому або зменшення дози препарату. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом або топіраматом) або після раптового підвищення дози вальпроату.

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

З боку психіки.

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

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

* Ці побічні реакції головним чином спостерігаються у дітей.

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»), ожиріння.

*Зафіксовано поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без будь-яких істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки, особливо на тлі політерапії. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, необхідні додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи.

Нечасто: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облисіння у чоловіків та/або збільшення рівня андрогенних гормонів).

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

З боку системи крові.

Часто: анемія, тромбоцитопенія. Повідомляли про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які зазвичай 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: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку, включаючи істинну еритроцитарну аплазію, агранулоцитоз; макроцитарна анемія, макроцитоз.

Повідомляли про окремі випадки зменшення рівня фібриногену та/або збільшення протромбінового часу (особливо при застосуванні високих доз препарату) зазвичай, без клінічних наслідків. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: підвищена чутливість, транзиторна та/або дозозалежна алопеція (відновлення росту волосся зазвичай відбувається протягом 6 місяців), ураження нігтів та нігтьового ложа.

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, порушення росту волосся (незвична текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

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

З боку репродуктивної системи.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: вплив на сперматогенез, зокрема зниження рухливості сперматозоїдів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); полікістоз яєчників.

Дуже рідко: гінекомастія.

З боку судин.

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

Нечасто: васкуліт.

З боку органів зору.

Рідко: диплопія.

З боку органів слуху.

Часто: глухота, причинно-наслідковий зв’язок не встановлено.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, нетримання сечі, тубулоінтерстиціальний нефрит, оборотний синдром Фанконі, асоційований із прийомом вальпроату, але механізм дії поки ще не з’ясований.

Загальні розлади.

Нечасто: гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

З боку кістково-м’язової системи.

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз і переломи у пацієнтів, які отримують тривалу терапію із застосуванням вальпроату. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений.

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

З боку дихальної системи.

Нечасто: плевральний випіт.

Результати обстежень.

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) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцит біотину/дефіцит біотинідази.

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

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Допоміжна речовина жовтий захід FCF (Е 110), що є у складі препарату, може спричиняти алергічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 200 мг: по 10 таблеток у стрипі, по 3 стрипи в картонній коробці.

Таблетки по 300 мг або 500 мг: по 10 таблеток у стрипі, по 1 або по 3 стрипи в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.

2. Сан Фарма Лабораторіз Лімітед

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Сурвей № 214, Ділянка № 20, Гавт.Індл.Ерія, Фаза II, Піпаріа, Сільвасса – 396230, У.Т. Дадра і Нагар Хавелі, Індія.

2. 6-9, ЕПІП, Картолі, Барі Брахмана, Джамму - 181133, Джамму і Кашмір, Індія.