

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПАКІН ХРОНО® 300 мг
(DEPAKINE® CHRONO 300 mg)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію та вальпроєва кислота;

1 таблетка містить: вальпроату натрію 199,8 мг, вальпроєвої кислоти 87,0 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 300 мг);

допоміжні речовини: гіпромелоза 4000 (3000 мПа.с), етилцелюлоза 20 мПа.с, кремнію діоксид колоїдний водний, сахарин натрію;

оболонка: гіпромелоза (6 мПа.с), поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (Е 171), поліакрилатна дисперсія або сухий екстракт.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті таблетки, що діляться, практично білого кольору, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

В фармакологічних дослідженнях на тваринах вальпроат інгібував різні експериментально індуковані судоми (генералізовані і фокальні). Аналогічно і у людей протиепілептичний ефект вальпроату також може спостерігатися при різних типах епілепсії. Вальпроат, найімовірніше, діє шляхом посилення ГАМК-ергічної активності, інгібуючи або стримуючи розповсюдження електричного розряду.

У деяких дослідженнях *in vitro* спостерігалася стимулююча дія вальпроату на реплікацію ВІЛ-1. Однак цей ефект не дуже виражений і не є відтворюваним у всіх експериментах. Клінічні наслідки цього спостереження у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів невідомі. Ці дані потрібно враховувати при оцінці вимірювань вірусного навантаження при застосуванні вальпроату натрію ВІЛ-1-інфікованим пацієнтам.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Біодоступність вальпроату в плазмі крові після його перорального прийому становить близько 100 %.

Препарат Депакін Хроно® 300 мг наявний в плазмі крові у вигляді вальпроєвої кислоти. Препарат Депакін Хроно® 300 мг негайно всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Його абсорбція є постійною і тривалою. Тому немає піків концентрацій препарату в плазмі крові, а терапевтичні концентрації вальпроєвої кислоти краще підтримуються з часом.

Розподіл. Об'єм розподілу вальпроєвої кислоти переважно обмежений кров'ю та позаклітинною рідиною, що зазнає швидкого обміну. Вальпроєва кислота переважно зв'язується з альбуміном плазми крові. Зв'язування з білками є дозозалежним і насичуваним. При загальних рівнях препарату в плазмі крові 40-100 мг/л, як правило, 6-15 % вальпроєвої кислоти є незв'язаними.

Рівень вальпроєвої кислоти в спинномозковій рідині є наближеним до концентрації незв'язаної речовини в плазмі крові (близько 10 %).

Вальпроєва кислота піддається діалізу, проте гемодіалізована фракція є дуже обмеженою (що становить приблизно 10 %) у наслідок зв'язування діючої речовини з альбуміном.

Вальпроєва кислота проникає крізь плацентарний бар'єр. При застосуванні препарату Депакін Хроно® 300 мг жінками, які годують груддю, вальпроєва кислота екскретується в грудне молоко (1-10 % від загальної концентрації в сироватці крові).

Необхідно приблизно 3-4 дні, а у деяких випадках більше, щоб досягти рівноважної концентрації вальпроєвої кислоти в сироватці крові при ініціюванні тривалого лікування препаратом Депакін Хроно® 300 мг.

Ефективним терапевтичним діапазоном рівня вальпроєвої кислоти в плазмі крові, як правило, вважається рівень 40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л). У разі утримання загального рівня вальпроєвої кислоти в плазмі крові понад 150 мг/л (1040 мкмоль/л) необхідне зниження добової дози.

Метаболізм. Метаболізм препарату Депакін Хроно® 300 мг переважно відбувається у печінці. Основними метаболічними шляхами є кон'югація з глюкуроновою кислотою та бета-окислення. На відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, вальпроат натрію не прискорює свою власну деградацію або деградацію інших речовин, таких як естрогени-прогестагени. Ця властивість вказує на те, що він не індукує ферменти, що входять до метаболічної системи цитохрому Р 450.

Виведення. Протягом тривалого лікування середній період напіввиведення вальпроєвої кислоти з плазми крові у дорослих становить 10,6 години (але може коливатися від 5 до 20 годин), що є основою для схеми дозування два рази на добу. У доношених немовлят період напіввиведення становить 20-30 годин. Однак він швидко наближається до значень, характерних для дорослих, у міру того, як немовля дорослішає. Вальпроєва кислота виводиться переважно нирками. Невелика фракція залишається незміненою, але більша частина виявляється у сечі у вигляді метаболітів.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

У пацієнтів з нирковою недостатністю рівень зв'язування з альбуміном знижений. Таким чином, слід враховувати збільшення вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові, що є наслідком цього, і відповідним чином зменшувати дозу. У пацієнтів літнього віку були виявлені зміни фармакокінетичних параметрів, але вони були незначущими. Таким чином, для підбору дози вирішальною є клінічна відповідь пацієнта (контроль нападів).

Дані доклінічних досліджень. У дослідженнях на тваринах відмічалася тератогенна дія препарату у мишей, щурів та кролів.

Мутагенність. Результати генотоксичних досліджень індукції генних мутацій і хромосомних аберацій не вказували на наявність генотоксичних ефектів вальпроату ні *in vitro* (в тесті Еймса і в тесті репарації ДНК), ні *in vivo*.

Канцерогенність. Введення вальпроату щурам і мишам призводило до незначного статистично значущого збільшення пухлин. Залежно від біологічного виду, статі і використовуваної солі вальпроєвої кислоти відмічалися різні типи пухлин і уражених органів і тканин. Оскільки результати не є відтворюваними і в зв'язку з хімічною структурою лікарського препарату та відсутністю генотоксичності, вальпроат натрію не вважається канцерогенним.

Фертильність. В ході досліджень хронічної токсичності при застосуванні препарату у високих дозах у щурів та собак було виявлено атрофію яєчок і зниження сперматогенезу. Однак при цьому дослідження фертильності не виявили несприятливих ефектів препарату у щурів. Ембріотоксичні і тератогенні ефекти відмічалися у всіх досліджуваних біологічних видів (щурів, мишей, кролів і мавп).

Клінічні характеристики.

Показання.

Основним показанням до застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг, 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 Депакін Хроно® 300 мг як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами є ефективним при наступних 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 з 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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби. Вальпроєва кислота інгібує ізоферменти цитохрому P450 CYP2C9 і CYP3A. Тому метаболічні ефекти, яких можна очікувати, можуть бути передбачені, з огляду на відповідні дані. Особливо значущими є такі взаємодії: *Нейролептики, інгібітори MAO, антидепресанти і бензодіазепіни.* Депакін Хроно® 300 мг може посилювати дію інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, інгібітори MAO, антидепресанти і бензодіазепіни. Таким чином, необхідне клінічне спостереження та, ймовірно, коригування дози препарату.

Літій. Результати дослідження з вивчення фармакокінетичної взаємодії, що проводилося за участю молодих здорових добровольців чоловічої статі, свідчили про те, що Депакін Хроно® 300 мг не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Фенобарбітал. Депакін Хроно® 300 мг підвищує концентрації фенобарбіталу в плазмі крові (за рахунок інгібування печінкового катаболізму) і може призводити до розвитку седативного ефекту, особливо у дітей. Таким чином, рекомендується клінічний моніторинг протягом перших 15 днів комбінованого лікування, з негайним зменшенням дози фенобарбіталу у розвитку седативного ефекту; за необхідності визначаються рівні фенобарбіталу в плазмі крові.

Примідон. Депакін Хроно® 300 мг підвищує рівні примідону у плазмі крові із загостренням його побічних ефектів (седативний ефект). Ця взаємодія припиняється після тривалого застосування. Рекомендується клінічний моніторинг, особливо на початку комбінованої терапії, з коригуванням дози у разі необхідності.

Фенітоїн. На фоні застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг загальні концентрації фенітоїну в плазмі крові зменшуються. Зокрема, це призводить до збільшення вільної

фракції фенітоїну з можливими ознаками передозування (вальпроєва кислота зміщує фенітоїн з його сайтів зв'язування з білками плазми крові і уповільнює його печінковий катаболізм). Тому рекомендується клінічний моніторинг. При визначенні рівнів фенітоїну в плазмі крові особливо слід враховувати його незв'язану форму.

Карбамазепін. Повідомлялося про прояви клінічної токсичності при застосуванні вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти в комбінації з карбамазепіном, оскільки вальпроат натрію/вальпроєва кислота може посилювати токсичні ефекти карбамазепіну. Тому необхідне клінічне спостереження за пацієнтом, особливо на початку комбінованої терапії, з коригуванням дози препарату у разі необхідності.

Ламотриджин. Депакін Хроно® 300 мг послаблює метаболізм ламотриджину і майже вдвічі збільшує середній період напіввиведення ламотриджину. Ця взаємодія може призводити до посилення токсичної дії ламотриджину, зокрема до виникнення тяжких шкірних реакцій. Повідомлялося про розвиток декількох серйозних шкірних реакцій, які розвивалися протягом перших 6 тижнів комбінованої терапії і частково зменшувалися при відміні такої терапії або іноді – лише після відповідного лікування. Тому рекомендується клінічний моніторинг, а також за потреби слід коригувати дозу (зменшуватися доза ламотриджину).

Зидовудин. На фоні застосування вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти можуть підвищуватися концентрації зидовудину в плазмі крові, що збільшує ризик виникнення токсичної дії зидовудину.

Фелбамат. На фоні застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг середній показник виведення фелбамату може зменшуватися майже на 16 %.

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

Руфінамід. Вальпроєва кислота може обумовлювати підвищення концентрацій руфінаміду в плазмі крові. Це підвищення є залежним від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі застосування дітям, оскільки цей ефект більш виражений в цій популяції пацієнтів.

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

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту. На фоні застосування протиепілептичних засобів з ефектом індукції ферментів (у тому числі *фенітоїну*, *фенобарбіталу*, *примідону*, *карбамазепіну*) концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові знижується. У разі застосування препарату у складі комбінованої терапії дози потрібно скоригувати відповідно до клінічної відповіді і рівнів препарату в крові.

Супутнє застосування *фелбамату* і вальпроєвої кислоти може спричинити зниження кліренсу вальпроєвої кислоти на 22-50 % і, таким чином, призвести до дозозалежного збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти в сироватці крові. Необхідний моніторинг рівнів препарату в плазмі крові.

При призначенні препарату разом з фенітоїном або фенобарбіталом може збільшуватися концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові. Через це у пацієнтів, які отримують обидва препарати, необхідно здійснювати ретельний контроль щодо симптомів гіперамоніємії.

На фоні застосування *мефлохіну* посилюється метаболізм вальпроєвої кислоти, а також відмічається судомоіндукуючий ефект. Таким чином, існує ризик виникнення епілептичних нападів протягом комбінованого застосування препаратів.

Одночасне застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг і речовин з високим рівнем зв'язування з білками (наприклад, *ацетилсаліциловою кислотою*) може призвести до збільшення концентрацій незв'язаної вальпроєвої кислоти в сироватці крові).

При одночасному застосуванні з *циметидином* або *еритроміцином* існує ймовірність збільшення рівня вальпроєвої кислоти в сироватці крові (пригнічення печінкового метаболізму).

Карбапенеми (наприклад, *паніпенем*, *меропенем* та *іміпенем*) повідомлялося про зменшення рівнів вальпроєвої кислоти в крові, коли вона одночасно застосовується з карбапенемовими засобами, в результаті чого рівні вальпроєвої кислоти протягом двох діб зменшуються на 60-100%, що іноді супроводжується судомами. У зв'язку з швидким настанням і значним зниженням концентрацій вальпроєвої кислоти наслідки можливої взаємодії між вальпроєвою кислотою і карбапенемами у пацієнтів, стан яких був стабільним при застосуванні вальпроєвої кислоти, вважаються неконтрольованими. Слід уникати супутнього застосування препарату з карбапенемами у пацієнтів, у яких вдалося досягти стабілізації стану при застосуванні вальпроєвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо неможливо уникнути лікування цими антибіотиками, необхідно посилити моніторинг рівнів вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

На фоні застосування *рифампіцину* може зменшуватися рівень вальпроєвої кислоти в крові, що призводить до недостатнього терапевтичного ефекту. Тому може знадобитися коригування дози вальпроату при його одночасному застосуванні з рифампіцином.

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

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

Інші види взаємодії. Потенційно *гепатотоксичні лікарські засоби* і *алкоголь* можуть збільшувати гепатотоксичність вальпроєвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки вальпроєва кислота зазвичай не спричиняє індукції ферментів, застосування вальпроєвої кислоти не призводить до зниження загальних концентрацій *естрогену* і *прогестагену* в плазмі крові у жінок, які застосовують засоби гормональної контрацепції.

З тієї ж причини її застосування також не призводить до зменшення загальних рівнів *антагоністів вітаміну К* в плазмі крові.

Однак на фоні застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг може відмічатися збільшення вільної фракції *варфарину*, оскільки варфарин конкурентно витісняється з його сайтів зв'язування з альбуміном. Тому протягом лікування антагоністами вітаміну К слід здійснювати особливо посилений моніторинг рівнів протромбіну.

Супутнє застосування вальпроату і *топірамату* або *ацетазоламід* асоціюється з енцефалопатією та/або гіперамоніємією. У пацієнтів, яким застосовують ці два препарати, необхідно здійснювати ретельний моніторинг на наявність симптомів гіперамоніємічної енцефалопатії.

Особливості застосування.

Діти жіночої статі / підлітки жіночої статі / жінки репродуктивного віку / вагітні жінки.

Через високий тератогенний потенціал та ризик порушень розвитку в немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Депакін Хроно® 300 мг не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли альтернативні методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Користь та ризик застосування цього препарату повинні ретельно переглядатись при регулярному оцінюванні лікування, при статевому дозріванні та в негайному порядку, коли жінка репродуктивного віку, яка приймає препарат Депакін Хроно® 300 мг, планує вагітність або завагітніла.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування цим лікарським засобом та повинні бути повідомлені про ризики, пов'язані із застосуванням препарату Депакін Хроно® 300 мг під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікар, який призначає препарат, повинен пересвідчитись, що пацієнтка забезпечена вичерпною інформацією щодо ризиків у вигляді відповідних матеріалів, таких як буклет з інформацією для пацієнтів, для кращого розуміння нею ризиків застосування даного

препарату.

Зокрема, лікар, який призначає препарат, повинен впевнитись, що пацієнтка розуміє:

- суть та важливість ризиків, пов'язаних із впливом препарату під час вагітності, зокрема тератогенних ризиків та ризиків порушень розвитку;
- необхідність використання ефективних засобів контрацепції;
- необхідність регулярного оцінювання лікування;
- необхідність негайного звернення до лікаря у разі планування або ймовірного настання вагітності.

По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування вальпроатом можна продовжувати тільки після переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки.

Незважаючи на те, що вальпроат натрію спричиняє порушення функції імунної системи дуже рідко, при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак слід ретельно оцінити співвідношення користь/ризик такої терапії.

Перш ніж розпочати лікування, необхідно оцінити показники функції печінки (див. розділ «Побічні реакції»), а потім проводити періодичний моніторинг протягом 6 місяців, особливо у пацієнтів групи ризику (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно мати на увазі, що на фоні застосування препарату часто може виникати ізольоване і транзиторне збільшення рівня трансаміназ, що не супроводжується жодними клінічними ознаками, особливо на початку лікування. У такому випадку рекомендується виконати більш розгорнуте лабораторне дослідження (зокрема із визначенням протромбінового часу), переглянути за необхідності дозування препарату і повторювати аналізи зважаючи на динаміку показників.

Дуже рідко повідомлялося про розвиток тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Найвищий ризик відмічається у дітей молодшого віку. Цей ризик знижується з віком. Серед факторів ризику можуть бути важкі епілептичні напади, неврологічні порушення або комбінована терапія протисудомними препаратами. Печінкова недостатність, що асоціюється з панкреатитом, збільшує ризик настання летального наслідку.

Пацієнти, у яких виникає гострий біль у животі, потребують негайного медичного обстеження. У разі розвитку панкреатиту застосування вальпроату слід припинити.

Дітям віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат натрію лише як монотерапія, після оцінки терапевтичної цінності такого лікування та ризику захворювання печінки і панкреатиту у пацієнтів цієї вікової групи. Як запобіжний захід слід уникати супутнього застосування препарату з саліцилатами усім пацієнтам у зв'язку з ризиком розвитку гепатотоксичності.

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати підвищені концентрації вальпроєвої кислоти, циркулюючої в крові, і відповідним чином знижувати дозу препарату. Рекомендується контролювати показники крові (загальний аналіз крові, включаючи визначення вмісту тромбоцитів, оцінку часу кровотечі і показників згортання крові) до призначення препарату, а також перед проведенням будь-якого хірургічного втручання і у разі виникнення у пацієнтів гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

При підозрі на недостатність ферментів циклу утворення сечовини необхідно оцінити метаболічні показники до початку лікування препаратом через ризик розвитку гіперамоніємії при застосуванні вальпроату (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтів потрібно попередити про ризик збільшення маси тіла на початку терапії; слід застосовувати відповідні стратегії з метою його мінімізації (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Жінки репродуктивного віку (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Депакін Хроно® 300 мг не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку або вагітним за винятком випадків, коли таке лікування є необхідним (тобто якщо альтернативні методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнткою), через високий тератогенний потенціал препарату та ризик порушень розвитку у немовлят, які зазнавали впливу препарату під час внутрішньоутробного періоду. Необхідно виконувати ретельну переоцінку співвідношення користь/ризик лікування препаратом у рамках регулярного контролю терапії при досягненні пацієнткою статевої зрілості та коли жінка, яка отримує Депакін Хроно® 300 мг, планує вагітність або стає вагітною.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції протягом лікування та бути детально поінформованими про ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікар, що призначає препарат, має впевнитися у тому, що пацієнтка належним чином поінформована і у повній мірі розуміє усі можливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату.

Зокрема, пацієнтка повинна усвідомлювати таке:

- характер та ступінь ризиків, пов'язаних із застосуванням вальпроату під час вагітності, зокрема тератогенних ризиків та ризиків порушень внутрішньоутробного розвитку;
- необхідність використовувати ефективний метод контрацепції протягом лікування;
- необхідність здійснення регулярного контролю терапії;
- необхідність невідкладного звернення до лікаря за консультацією, якщо вона бажає завагітніти або вже завагітніла.

Для жінок, які планують завагітніти, необхідно замінити вальпроат альтернативним методом лікування до зачаття дитини, якщо це можливо (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Терапію вальпроатом слід продовжувати лише після переоцінки користі та ризиків для пацієнтки та під наглядом лікаря, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів.

Порушення інтелектуального розвитку після внутрішньоутробного впливу препарату Депакін Хроно® 300 мг (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»). Клінічні дані свідчать про те, що діти, які зазнали впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають вищий ризик порушення інтелектуального розвитку.

Суїцидальні думки і поведінка. Повідомлялося про випадки виникнення суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів, що лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике збільшення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ризику невідомий.

Таким чином, слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо будь-яких ознак появи суїцидальних думок і поведінки і призначати відповідне лікування. Пацієнтам (і особам, що доглядають за ними) слід порадижити негайно звертатися за медичною допомогою у разі появи ознак суїцидальних думок або поведінки.

Вплив довгострокового лікування на метаболізм кісткової тканини. Повідомлялося про 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»).

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

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 γ (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»).

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

Вплив на діагностичні методи. Оскільки вальпроат виводиться з сечею, частково у вигляді кетонових тіл, дуже рідко це може призвести до хибнопозитивних реакцій тестів на кетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Депакін Хроно® 300 мг не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Жінки репродуктивного віку під час лікування цим препаратом повинні використовувати ефективні засоби контрацепції. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням.

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 більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом.

Вроджені вади розвитку.

Дані, отримані при метааналізі, в який було включено 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 найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2-3 %. Цей ризик є дозозалежним, 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, лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти кінцівок (в 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 піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, 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 в 30-40 % випадків відзначались 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) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією.

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

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі та жінки репродуктивного віку (див. інформацію вище та розділ «Особливості застосування»).

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.

Лікування вальпроатом не слід припиняти без переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки. 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 пролонгованим вивільненням може бути більш прийнятним у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові.

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 чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

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

Ризик в неонатальному періоді.

Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чії 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. 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).

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 Хроно® 300 мг, 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 випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція є оборотною та зникає після припинення лікування препаратом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Депакін Хроно® 300 мг впливає на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами в зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій. Пацієнтів слід попередити про ризик розвитку сонливості, особливо у разі протисудомної політерапії або при застосуванні препарату в комбінації з бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Ділимі таблетки Депакін Хроно® 300 мг слід приймати, запиваючи половиною склянки води, молока або іншого безалкогольного напою.

Через процес подовженого вивільнення препарату та тип допоміжних речовин у складі препарату інертна матриця не всмоктується у шлунково-кишковому тракті, вона виводиться у процесі випорожнення після вивільнення діючої речовини.

Лікування епілепсії. Добову дозу визначають залежно від віку та маси тіла пацієнта, однак слід також враховувати широкий спектр індивідуальної чутливості до вальпроату.

Оптимальну дозу визначають на основі клінічної відповіді. Необхідно визначати концентрацію вальпроєвої кислоти в плазмі крові на додаток до клінічного спостереження у разі, коли не вдається досягти адекватного контролю нападів, або при наявності підозри на можливий розвиток побічних ефектів.

Пероральна монотерапія першої лінії. Застосування форми препарату Депакін Хроно® 300 мг з пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в однократній добовій дозі.

Середня добова доза вальпроату, яку бажано приймати на початку прийому їжі, найчастіше становить:

- 25 мг/кг для новонароджених і дітей;
- 20-25 мг/кг для підлітків;
- 20 мг/кг для дорослих;
- 15-20 мг/кг у пацієнтів літнього віку.

Дітям віком до 12 років з огляду на розмір таблетки та необхідність титрування дози слід застосовувати вальпроат у формі сиропу.

Лікування вальпроатом необхідно починати за можливості поступово, починаючи з добових доз 10–15 мг/кг, підвищуючи їх кожні 2–3 дні до досягнення оптимальної дози (приблизно протягом тижня). Може бути ініційовано фазу спостереження, якщо при застосуванні препарату у вигляді монотерапії досягнуто таких доз: 15 мг/кг/добу у літніх пацієнтів, 20 мг/кг/добу у дорослих та підлітків і 25 мг/кг/добу у дітей і немовлят. Якщо клінічна ефективність є задовільною, досягнуту дозу необхідно підтримувати на цьому рівні. Добові дози понад 25 мг/кг у літніх пацієнтів, понад 30 мг/кг у дорослих і підлітків і понад 35 мг/кг у дітей і немовлят, особливо при застосуванні вальпроату як монотерапії, є рідко необхідними. Якщо при застосуванні препарату в цьому діапазоні доз не вдалося досягти адекватного контролю, дозу можна збільшувати надалі. Добові дози понад 50 мг/кг бажано розділити на 3 прийоми на добу. У таких випадках необхідно посилити клінічний моніторинг і контроль лабораторних показників (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг у комбінації з іншими протиепілептичними засобами. При призначенні в комбінації з іншими протиепілептичними засобами застосування вальпроату натрію необхідно розпочинати поступово, як і при застосуванні препарату як монотерапії першої лінії. Середня добова доза, як правило, є аналогічною такій при застосуванні препарату як монотерапії. Однак у деяких випадках може бути необхідним збільшити дозу на 5–10 мг/кг у порівнянні з дозою при монотерапії препаратом. Також слід враховувати вплив препарату Депакін Хроно® 300 мг на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заміна лікування протиепілептичними засобами препаратом Депакін Хроно® 300 мг.

Перехід від терапії іншими протиепілептичними засобами на застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг як монотерапії має бути поступовим, так само, як і ініціювання застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг як монотерапії першої лінії. При ініціюванні терапії препаратом Депакін Хроно® 300 мг дозу деяких інших протиепілептичних засобів, переважно барбітуратів, необхідно поступово зменшувати протягом 2–8 тижнів до повного припинення.

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. Рекомендована початкова доза – 20 мг/кг/добу. Цю дозу необхідно збільшувати якомога швидше до досягнення мінімальної терапевтично ефективної дози, завдяки якій можна досягти бажаного клінічного ефекту. Рівні вальпроату в плазмі крові 45–125 мкг/мл, як правило, дають змогу досягти бажаного терапевтичного ефекту. Рекомендована підтримуюча доза для лікування біполярних розладів – 1000–2000 мг на добу. Максимальна доза не повинна перевищувати 3000 мг на добу. Дози необхідно коригувати залежно від індивідуальної клінічної відповіді.

Профілактика рецидивів маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами. Доза препарату, що застосовується для профілактики рецидивів, повинна бути найнижчою можливою, при якій досягається адекватний контроль гострих маніакальних симптомів. Не перевищувати максимальну добову дозу 3000 мг.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки.

Терапію вальпроатом слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів. Терапію препаратом слід розпочинати лише у разі, коли інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні ефекти»). Кожного нового візиту необхідно виконувати ретельну переоцінку співвідношення користь/ризик лікування вальпроатом у рамках регулярного контролю терапії. Терапію вальпроатом бажано призначати у вигляді монотерапії та у найнижчій ефективній дозі, бажано у лікарській формі подовженого вивільнення, щоб уникнути високих максимальних концентрацій препарату в плазмі крові. Добову дозу слід поділити щонайменше на два окремі прийоми.

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. Лікування цим препаратом слід призначати тільки в тому випадку, коли інші види терапії є неефективними 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. Як правило, препарат Депакін Хроно® 300 мг 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 в плазмі крові. Добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми.

Діти. У пацієнтів віком до 18 років оцінка ефективності та безпеки препарату Депакін Хроно® 300 мг для лікуванні маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами, не проводилася.

Передозування.

Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, що супроводжується гіпотонією м'язів, гіпорексисією, міозом, пригніченням дихання, явищами метаболічного ацидозу, міокардіальна депресія, що призводить до гіпотензії, циркуляторного колапсу/шоку.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описано кілька випадків передозування з летальним наслідком.

Симптоми можуть варіювати; повідомлялося про початок епілептичних нападів при високих рівнях препарату в плазмі крові. Описано також кілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку.

У разі передозування можлива гіпонатріємія через наявність натрію у складі вальпроату.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару має включати промивання шлунка, яке показане до 10-12 годин після прийому препарату, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи.

В окремих випадках успішно застосовувався налоксон. При масивному передозуванні виявлялися ефективними гемодіаліз і гемоперфузія.

Побічні реакції.

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

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

Новоутворення доброякісні та злоякісні (в тому числі кісти та поліпи).

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: недостатність червоного кісткового мозку, в тому числі еритробластопенія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

В опублікованих даних повідомлялося про порушення коагуляції, хворобу Віллебранда I типу. У зв'язку з цим до початку лікування препаратом, а також до початку проведення хірургічного втручання та у разі виникнення гематоми або спонтанної кровотечі необхідно

виконувати аналізи крові (загальний аналіз крові з визначенням вмісту тромбоцитів, часу кровотечі і коагуляційні тести з визначенням кількісного вмісту фактора згортання крові VIII).

Результати досліджень.

Рідко: зниження вмісту факторів згортання крові, відхилення від норми з боку показників коагуляції (такі як подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення).

На фоні застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг число тромбоцитів може зменшуватися на 10 000 - 30 000/мм³. У більшості випадків таке зниження є дозозалежним та транзиторним. У зв'язку з цим рекомендується визначати число тромбоцитів до початку лікування та через 3 і 6 місяців після початку лікування, а також перед хірургічним втручанням, особливо якщо доза перевищує 30 мг/кг/добу.

Рідко: дефіцити біотину/ферментативної активності біотинідази.

Ендокринні розлади.

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

Рідко: гіпотиреоз.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: збільшення апетиту і маси тіла (у 5-10 % пацієнтів), зокрема у підлітків і молодих жінок.

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

Часто: гіпонатріємія.

Рідко: гіперамоніємія, ожиріння.

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

Розлади з боку психіки.

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

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

Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади (іноді необоротні), ступор, сонливість, судоми, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм, запаморочення (у разі внутрішньовенної ін'єкції запаморочення виникає через кілька хвилин після ін'єкції і, як правило, спонтанно минає ще через кілька хвилин).

Нечасто: кома, енцефалопатія, в'ялість, оборотний синдром паркінсонізму, атаксія, парестезія.

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

Повідомлялося про декілька випадків гіперактивності і дратівливості на початку лікування, переважно у дітей.

Дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку неврологічних ефектів, таких як сплутаність свідомості (що, як правило, легко зникають), у пацієнтів, яким вальпроат натрію застосовували у комбінації з іншими протиепілептичними засобами, переважно фенобарбіталом, без поступового впровадження застосування препарату. На фоні застосування вальпроату спостерігалися випадки ступору або летаргії, що іноді призводили

до транзиторної коми/енцефалопатії. Вони були або ізольованими, або асоціювалися із рецидивом судом, з приводу яких проводилося лікування, і регресували після відміни препарату або зниження його дози. Ці стани найчастіше виникали на фоні комбінованої терапії (особливо із застосуванням фенobarбіталу або топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату натрію.

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: глухота (іноді необоротна).

Частота невідома: шум/дзвін у вухах.

Розлади з боку судин.

Часто: кровотеча.

Нечасто: васкуліт.

Розлади з боку дихальної системи.

Нечасто: плевральний випіт.

Шлунково-кишкові розлади.

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується своєчасне проведення медичної оцінки (вимірювання рівня ферментів підшлункової залози, інші відповідні огляди) всіх пацієнтів, які застосовують вальпроат натрію/вальпроєву кислоту, у яких відмічається гострий біль у животі.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит. Біль в епігастральній ділянці, діарея, які зазвичай минають через кілька днів без необхідності відміняти препарат. Частоту розвитку цих розладів можна суттєво зменшити за допомогою дуже поступового початку застосування препарату Депакін Хроно® 300 мг та застосування препарату на початку прийому їжі. Таким пацієнтам показане симптоматичне лікування.

Гепатобіліарні розлади.

Захворювання печінки.

Умови виникнення. Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, які приймали Депакін Хроно® 300 мг разом з іншими препаратами.

Найвищий ризик відмічається у немовлят і дітей молодшого віку (до 3 років) з тяжкою епілепсією, особливо з епілепсією, що асоціюється із ушкодженням головного мозку, затримкою розумового розвитку та/або генетичним метаболічним або дегенеративним захворюванням. У дітей віком від 3 років частота розвитку уражень печінки значно зменшується і поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ураження печінки спостерігається у перші 6 місяців лікування, зазвичай у період між 2-м і 12-м тижнями лікування і зазвичай на фоні політерапії протиепілептичними препаратами.

Попереджувальні ознаки і виявлення. Рання діагностика ґрунтується, перш за все, на клінічних ознаках. Слід враховувати, особливо у пацієнтів групи високого ризику (див. підрозділ «Умови виникнення»), два типи симптомів, що можуть передувати жовтяниці:

- по-перше, неспецифічні системні ознаки, які зазвичай з'являються раптово, такі як загальна слабкість, відсутність апетиту, виснаження, сонливість, що іноді супроводжуються повторним блюванням і болем у животі;
- по-друге, рецидивуючі епілептичні напади.

Рекомендується проінформувати пацієнтів або їхніх родичів (якщо пацієнтами є діти) про необхідність негайно повідомляти лікаря при виникненні будь-яких таких симптомів. Окрім загального медичного огляду, необхідно також негайно виконати аналізи з оцінкою показників функції печінки. Найбільш релевантними із стандартних аналізів є ті, що відображають синтез білка і особливо, ПЧ (протромбіновий час). Підтвердження патологічно низьких рівнів ПЧ, особливо якщо вони супроводжуються відхиленнями від норми з боку інших лабораторних показників (значуще зниження рівнів фібриногену та

факторів згортання крові, підвищений рівень білірубіну, підвищені рівні трансаміназ, див. також розділ «Особливості застосування») потребує відміни препарату Депакін Хроно® 300 мг.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, синдром гіперчутливості до препарату або DRESS-синдром (синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системною симптоматикою). Порушення росту волосся (такі як незвичайна текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток. Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, патологічні переломи у пацієнтів, які отримували тривале лікування вальпроєвою кислотою. Проте механізм дії вальпроєвої кислоти на метаболізм кісткової тканини ще не з'ясований (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: тубулоінтерстиційний нефрит, енурез, синдром Фанконі, але патофізіологічний механізм до цього часу не з'ясований.

Розлади, пов'язані з вагітністю і післяпологовим періодом та перинатальні розлади.

Порушення інтелектуального розвитку після внутрішньоутробного впливу вальпроату (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: нерегулярні менструації.

Нечасто: аменорея.

Рідко: безпліддя у чоловіків, синдром полікістозних яєчників.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: нетяжкі периферичні набряки, гіпотермія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

№ 100 (50x2): по 50 таблеток у контейнері, закритому кришкою з вологопоглиначем, по 2 контейнери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Санофі Вінтроп Індастрія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1, rue de la Virg, Ambarès et Lagrave 33565 CARBON BLANC SEDEKS, Франція.