

# Депакін хроно

## **Склад**

*діючі речовини:* вальпроат натрію та вальпроєва кислота;

1 таблетка містить вальпроату натрію 333 мг, вальпроєвої кислоти 145 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 500 мг);

*допоміжні речовини:* гіпромелоза, етилцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний водний, кремнію діоксид колоїдний безводний, сахарин натрію;

оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид (Е 171), поліакрилатна дисперсія.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* довгасті, майже білі таблетки з рискою з обох боків, вкриті оболонкою.

## **Фармакотерапевтична група**

Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A G01.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

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

Аналогічно в ході досліджень з участю людей було показано, що вальпроат натрію має протиепілептичну дію при різних формах епілепсії. Імовірно, механізм цієї дії базується на ГАМК-ергічній (опосередкованій гамма-аміномасляною кислотою) активності, яка попереджає або обмежує дифузію розрядів.

У ході деяких досліджень *in vitro* було помічено, що вальпроат натрію може стимулювати реплікацію ВІЛ-1, однак цей ефект є слабким і в більшості досліджень не був відтворюваним. Клінічні наслідки цих спостережень у пацієнтів, інфікованих вірусом ВІЛ-1, не відомі. При застосуванні вальпроату натрію у пацієнтів, інфікованих вірусом ВІЛ-1, слід мати на увазі цю інформацію для правильної інтерпретації результатів аналізу вірусного навантаження.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція. Після перорального прийому препарату Депакін Хроно® 500 мг його біодоступність у плазмі крові наближається до 100 %.

У плазмі крові препарат Депакін Хроно® 500 мг знаходиться у формі вальпроєвої кислоти. Абсорбція препарату Депакін Хроно® 500 мг таблетки з пролонгованим вивільненням у шлунково-кишковому тракті настає одразу і продовжується, маючи 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 становить зазвичай 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 Депакін Хроно® 500 мг у період лактації.

Після початку тривалої терапії препаратом Депакін Хроно® 500 мг рівноважна концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові досягається приблизно через 3-4 дні, у деяких випадках – через триваліший період часу.

Терапевтичні плазмові концентрації вальпроєвої кислоти зазвичай знаходяться 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. Депакін Хроно® 500 мг метаболізується головним чином у печінці. Основними метаболічними шляхами є глюкуронідація та бета-окислення. 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 фермент-індукуючого впливу на ферменти, що беруть участь у системі цитохрому P450.

Елімінація. При постійному застосуванні вальпроєвої кислоти її середній період напіввиведення з 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 частка введеної дози екскретується у формі метаболітів.

#### Кінетика в окремих груп пацієнтів.

Ниркова недостатність. Зменшується 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).

### **Показання**

Основним показанням до застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг, бажано в якості 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® 500 мг в якості монотерапії 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);
- змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).

Лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними афективними розладами. 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.
- Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.
- Печінкова порфірія.
- Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, 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 є інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A системи цитохрому P450. Очікувані метаболічні ефекти можуть бути виведені на основі відповідних схем лікування.

Особливо важливі наступні види взаємодій.

Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни. Депакін Хроно<sup>®</sup> 500 мг 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, а саме – нейтропенію, тремор, сухість у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розлади мовлення та сонливість.

*Фенобарбітал.* Депакін Хроно<sup>®</sup> 500 мг 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, виконати визначення його плазмової концентрації.

*Примідон.* Депакін Хроно<sup>®</sup> 500 мг збільшує плазмові концентрації примідону, при цьому асоційовані з ним небажані ефекти (такі як сонливість) посилюються. Цей вид взаємодії зникає при тривалій терапії. Рекомендується виконувати клінічне спостереження, особливо на початку застосування комбінованої терапії, з коригуванням дози примідону в разі необхідності.

*Фенітоїн.* Депакін Хроно<sup>®</sup> 500 мг 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 на визначення плазмових концентрацій фенітоїну слід вимірювати саме рівень його вільної фракції.

*Карбамазепін.* Повідомлялося про випадки виникнення клінічної токсичності у пацієнтів, які отримували вальпроат натрію/вальпроєву кислоту одночасно з карбамазепіном. Це зумовлено тим, що вальпроат натрію/вальпроєва кислота може потенціювати токсичні ефекти карбамазепіну. У зв'язку з цим рекомендується виконувати клінічне спостереження, особливо на початку застосування комбінованої терапії, з коригуванням дози в разі необхідності.

Ламотриджин. При одночасному застосуванні ламотриджину і вальпроєвої кислоти може підвищуватися ризик виникнення висипань, коли на тлі терапії вальпроєвою кислотою, яка вже триває якийсь час, починають застосування ламотриджину. У результаті застосування вальпроату натрію метаболізм ламотриджину може зменшуватися, а його середній період напіввиведення – збільшуватися. Якщо можливо, дозу ламотриджину в таких випадках слід зменшити.

Зидовудин. Застосування вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти може призводити до вираженого збільшення плазмової концентрації зидовудину, при цьому підвищується ризик токсичного впливу зидовудину.

*Літій.* Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці крові.

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

*Темозоломід.* Одночасне застосування темозоломідру та препарату Депакін Хроно® 500 мг може привести до незначного зниження кліренсу темозоломідру, яке з клінічної точки зору не є значущим.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту. Протиепілептичні засоби з фермент-індукуючими ефектами (особливо *фенітоїн, фенобарбітал, примідон і карбамазепін*) знижують сироваткові концентрації вальпроєвої кислоти. При застосуванні комбінованої терапії цими лікарськими засобами слід відкоригувати дози відповідно до клінічної відповіді та їхніх рівнів у крові.

Комбінація *фелбамату* та вальпроату знижує кліренс вальпроєвої кислоти на 22-50 %, і, відповідно, підвищується концентрація вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідно контролювати її концентрацію у плазмі крові.

*Мефлохін* посилює 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 Депакін Хроно® 500 мг.

Застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (наприклад, *ацетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

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

*Карбапенеми.* Повідомлялося 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, іноді пов'язаного з судомами. У зв'язку зі швидким розвитком і ступенем зниження рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, стабілізованим

на вальпроєвій кислоті (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний контроль рівня вальпроєвої кислоти в крові.

*Холестирамін* може знижувати абсорбцію препарату Депакін Хроно® 500 мг.

*Рифампіцин* може зменшувати рівень вальпроату в крові, що призводить до зниження його терапевтичного ефекту. При застосуванні вальпроату одночасно з рифампіцином може знадобитися корекція дози вальпроату.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні.

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

Комбінації, які слід брати до уваги.

*З німодипіном* (перорально, та, як екстраполяція, парентерально): посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроату).

Інші взаємодії. Вальпроєва кислота зазвичай не зумовлює фермент-індукуючого впливу, тому вона не зменшує загальну плазмову концентрацію естрогену та прогестерону у жінок, які застосовують гормональні контрацептиви. З цієї ж причини вона не зменшує загальну плазмову концентрацію антагоністів вітаміну К.

На відміну від цього, препарат Депакін Хроно® 500 мг може збільшувати концентрацію вільної фракції варфарину через конкурування за місця зв'язування з альбуміном. Тому у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К, слід більш ретельно контролювати протромбіновий час.

Одночасне застосування вальпроату і топірамату було асоційоване з енцефалопатією та/або гіперамоніємією. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, які отримують цю комбінацію лікарських засобів, для своєчасного виявлення ознак та симптомів гіперамоніємічної енцефалопатії.

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

### **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® 500 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® 500 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® 500 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.

Хоча вальпроат натрію лише в рідкісних випадках спричиняє імунологічні прояви, слід зважувати співвідношення «користь/ризик», перш ніж застосовувати його пацієнтам з дисемінованим червоним вовчаком.

#### Тяжке ураження печінки.

*Умови виникнення.* Відзначені випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід показує, що найвищий ризик, особливо у випадку 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 ризик значно знижується, який поступово знижується з віком.

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

*Ознаки, на які треба звернути увагу.* Ранній діагноз базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати такі симптоми, які можуть

передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів у групі ризику (див. вище «Умови виникнення»):

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

Пацієнта (або його сім'ю для дітей) треба поінформувати щодо необхідності негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи клінічні обстеження лабораторні дослідження функції печінки.

*Виявлення.* Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування. Необхідно наголосити, що часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівнів трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображають синтез білка, особливо рівні протромбіну. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів) необхідно негайно припинити терапію препаратом Депакін Хроно® 500 мг. 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.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Особливо високий цей ризик у дітей раннього віку. З віком ризик цього ускладнення зменшується. Факторами ризику можуть бути важкі епілептичні судоми, неврологічний дефіцит та протисудомна політерапія. Ризик летального наслідку зростає при наявності у пацієнта порушення функції печінки на тлі панкреатиту.

Якщо у пацієнта гострий біль у животі, необхідно якомога швидше виконати медичне обстеження. У пацієнтів з панкреатитом застосування вальпроату натрію слід припинити.

У дітей віком до 3 років препарат Депакін Хроно® 500 мг слід застосовувати лише в якості монотерапії. У пацієнтів 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 аспірину/саліцилатів щодо синдрому Рея).

Як запобіжний захід, враховуючи ризик гепатотоксичності, не слід застосовувати одночасно з цим препаратом похідні саліцилової кислоти.

У пацієнтів з порушенням функції нирок можуть бути підвищеними концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти в сироватці крові, у зв'язку з чим дозу для таких пацієнтів слід зменшувати.



До початку терапії необхідно виконати аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові, з визначенням кількості тромбоцитів, часу кровотечі та часу згортання крові), якщо у пацієнта планується хірургічна операція або у випадку виникнення гематом чи спонтанної кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»).

При підозрі на дефіцит ферментів, який впливає на цикл утворення сечовини в печінці, до початку лікування слід перевірити метаболічну функцію, оскільки існує ризик розвитку гіперамоніємії під дією вальпроату.

Необхідно попереджати пацієнта про ризик збільшення маси тіла на початку лікування і вживати належних заходів для зменшення цього ефекту (див. розділ «Побічні реакції»).

Жінки репродуктивного віку. Рішення про застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг у жінок дітородного віку слід приймати лише після дуже ретельної оцінки, якщо переваги від його застосування переважають ризик виникнення вроджених вад розвитку дитини в утробі матері. Таку оцінку слід виконувати як перед першим призначенням препарату Депакін Хроно® 500 мг, так і у жінок, які вже отримують терапію цим препаратом і планують вагітність.

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

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.

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

Не рекомендується вживати алкогольні напої під час лікування вальпроатом.

Вплив на лабораторні та діагностичні тести. Оскільки вальпроат виводиться в основному через нирки, частково у формі кетонів тіл, аналіз сечі на кетонів тіла може дати хибнопозитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Депакін Хроно® 500 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.

Найявні 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, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов'язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізнити 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 розвинутися 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® 500 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.*

Через можливі небажані ефекти препарат Депакін Хроно® 500 мг може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Також пацієнтів слід попереджати про ризик виникнення сонливості, особливо якщо вони отримують комплексну протисудомну терапію або одночасну терапію бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Спосіб застосування та дози**

#### 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 знадобитися, окрім клінічного спостереження, визначення концентрацій 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 прийому 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 Депакін Хроно® 500 мг 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 в якості монотерапії, наприклад, 15 мг/кг/добу в 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 є задовільною, 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 чи 25 мг/кг для дітей.

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

Застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг 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 Депакін Хроно® 500 мг на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Депакін Хроно® 500 мг. Якщо планується поступово і повністю замінити попередній лікарський засіб на препарат Депакін Хроно® 500 мг, 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 має 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 дозволяє досягти бажаного клінічного ефекту.

Як правило, 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 безпечність препарату Депакін Хроно® 500 мг для лікування епізодів манії, асоційованих з 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. Таблетки Депакін Хроно® 500 мг слід приймати, запиваючи половиною склянки води, молока або іншого безалкогольного напою.

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® 500 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.*

Препарат призначають дітям з масою тіла понад 17 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 в якості монотерапії, але до початку терапії слід ретельно оцінити терапевтичну користь вальпроату відносно ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. «Особливості застосування»).

Необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування дітей віком до 3 років через ризик розвитку гепатотоксичності.

### **Передозування**

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

Ознаки гострого масивного передозування зазвичай включають наступне: поверхнева або глибока кома, м'язова гіпотонія,

гіпорекфлексія, міоз, розлади дихальної функції, метаболічний ацидоз, артеріальна гіпотензія, циркуляторний колапс/шок.

Траплялися випадки, коли масивне передозування закінчувалося летальним наслідком. Тим не менш, прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий.

Однак симптоми можуть варіюватися, і за наявності дуже високих рівнів діючої речовини в плазмі крові можливе виникнення судом.

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

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

Стаціонарні медичні заходи мають бути наступними: 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 випадку масивного передозування успішно застосовували гемодіаліз та гемоперфузію.

### **Побічні реакції**

Побічні реакції розподілені за системою органів, частота їх виникнення визначена таким чином: дуже часто  $\geq 10\%$ ; часто  $\geq 1$  та  $< 10\%$ , нечасто  $\geq 0,1\%$  та  $< 1\%$ ; рідко  $\geq 0,01\%$  та  $< 0,1\%$ ; дуже рідко  $< 0,01\%$ , невідомо (не можна визначити на основі наявних даних).

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

Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Повідомлялося про наступні гематологічні побічні реакції: часто – анемія, тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – панцитопенія, лейкопенія; рідко – ураження кісткового мозку, включаючи істинну еритроцитарну аплазію, агранулоцитоз; макроцитарна анемія, макроцитоз.

Повідомлялося про випадки зменшення рівнів фібриногену або збільшення тривалості часу кровотечі (особливо при застосуванні високих доз препарату) – як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів.

Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

Існують повідомлення про розлади з боку зсідання крові, які відповідали хворобі Віллебранда I типу. Необхідно виконувати аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів, часу кровотечі та проведенням тестів на зсідання крові, включаючи визначення рівня фактора VIII) перед початком терапії, а також якщо у пацієнта планується хірургічне втручання або у випадку виникнення гематоми чи спонтанної кровотечі.

Результати обстежень. У результаті застосування препарату Депакін Хроно® 500 мг кількість тромбоцитів у крові може зменшуватися до 10 000-30 000/мм<sup>3</sup>. Часто цей ефект є дозозалежним і тимчасовим. Рекомендується виконувати підрахунок кількості тромбоцитів перед початком лікування та через 3-6 місяців після його початку, а також перед будь-яким хірургічним втручанням, особливо якщо застосовувати дози вище 30 мг/кг/добу.

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

Метаболічні та аліментарні розлади: часто – підвищення апетиту, збільшення маси тіла (слід ретельно спостерігати за збільшенням маси тіла, оскільки воно є причиною ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників (див. розділ «Особливості застосування»)); гіпонатріємія; рідко – гіперамоніємія, повідомлялося про поодинокі випадки гіперамоніємії без значущих уражень печінки, що підтверджувалося за результатами стандартних печінкових проб. Якщо клінічні прояви відсутні, то немає необхідності відмінити терапію. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, слід провести додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку психіки: часто – стан сплутаності свідомості, галюцинації, агресія\*, збудження\*, порушення уваги\*; рідко – анормальна поведінка\*, психомоторна гіперактивність\*, труднощі з навчанням\*.

\* Ці побічні реакції головним чином спостерігаються у дітей.

Розлади з боку нервової системи: дуже часто – тремор; часто – екстрапірамідні розлади, ступор\*, сонливість, судоми\*, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм, запаморочення може спостерігатися через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції; спонтанно зникає протягом декількох хвилин; нечасто – кома\*, енцефалопатія\*, летаргія\* (див. нижче), оборотний паркінсонізм, атаксія, парестезія, дрібноамплітудний постуральний тремор (у першу чергу верхніх кінцівок, він може бути лише тимчасовим. Може знадобитися зменшення дози); рідко – оборотна деменція, пов'язана з оборотною мозковою атрофією, когнітивний розлад.

\*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 при зменшенні дози препарату. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом або топіраматом) або після різкого підвищення дози вальпроату.



Повідомлялося про випадки седації (особливо при прийомі з іншими протисудомними препаратами).

Повідомлялося про випадки минушого синдрому Паркінсона, які спостерігалися рідко.

Розлади з боку органів слуху: часто – глухота.

Судинні порушення: часто – кровотеча (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»); нечасто – васкуліт.

Розлади з боку травного 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 зникають через кілька днів без відміни лікування. Частоту виникнення цих розладів можна значно зменшити, якщо збільшувати дози препарату Депакін Хроно® 500 мг дуже повільно, застосовувати таблетки, вкриті оболонкою, сповільненого вивільнення (Хроно) та приймати препарат на початку прийому їжі. В цих випадках може бути призначена симптоматична терапія; нечасто – панкреатит, іноді летальний (див. розділ «Особливості застосування»). В усіх пацієнтів, які скаржаться на гострий біль у животі на тлі прийому вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти, необхідно негайно проводити медичне обстеження (аналіз ферментів підшлункової залози, інші належні лабораторні дослідження).

Гепатобіліарні розлади: часто – ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – гіперчутливість, транзиторна та/або дозозалежна алопеція; нечасто – ангіоневротичний набряк, висипання, проблеми з волоссям (наприклад, патологічна текстура волосся, зміна кольору волосся, патологічний ріст волосся); рідко – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, синдром лікарської гіперчутливості з еозинофілією і системними симптомами (DRESS). Спостерігалися такі шкірні реакції як екзантематозні висипання.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – ниркова недостатність, ураження нирок; рідко – енурез, нетримання сечі, тубулоінтерстиціальний нефрит, оборотний синдром Фанконі, але механізм дії поки ще не ясний.

Розлади з боку репродуктивної системи: часто – дисменорея; нечасто – аменорея; рідко – чоловіче безпліддя, полікістоз яєчників; дуже рідко – гінекомастія.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – плевральний випіт.

Ендокринні порушення: нечасто – Синдром неадекватної секреції АДГ (СНС АДГ), гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облісіння у

чоловіків та/або збільшення андрогену); рідко – гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи): рідко – мієлодисплатичний синдром.

Порушення з боку кістково-м'язової системи: нечасто – зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз і переломи у пацієнтів на довгостроковій терапії із застосуванням вальпроату. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений; рідко – системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»), рамбдоміоліз(див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади. Повідомлялося про випадки гіпотермії. Дуже рідко повідомлялося про випадки виникнення нетяжких периферичних набряків.

Розлади з боку психіки: дезорієнтація

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

### **Упаковка**

№ 30: по 30 таблеток у контейнері, закритому кришкою з вологопоглиначем, у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Санofi Вінтроп Індастріа, Франція.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

1, rue de la Virgе AMBARE ET LAGRAV 33565 – CARBON BLAN Седекс, Франція.

Інструкція препарату Депакін хроно представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Депакіну хороно з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш особистий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!

