

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПАКІН[□]
(DEPAKINE[□])

Склад:

діюча речовина: вальпроат натрію;

1 мл сиропу містить вальпроату натрію 57,64 мг;

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

Лікарська форма. Сироп.

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

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні препарати. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

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

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

Вальпроат скорочує тривалість проміжної фази сну та одночасно подовжує фазу повільного сну.

Фармакокінетика.

У різних фармакокінетичних дослідженнях вальпроату було показано, що біодоступність у крові при пероральному застосуванні є близькою до 100 %. Об'єм розподілу переважно обмежений кров'ю та позаклітинною рідиною. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та тканини головного мозку. Період напіввиведення становить 15-17 годин. Мінімальна концентрація вальпроату в сироватці крові, необхідна для терапевтичного ефекту, зазвичай становить 40-50 мг/л і коливається в широкому діапазоні від 40 до 100 мг/л. У разі необхідності досягнення більш високої концентрації необхідно зважити очікувану користь та вірогідність розвитку побічних ефектів, особливо дозозалежних. При концентрації вальпроату вище 150 мг/л необхідно знизити дозу препарату. Концентрація насичення у плазмі крові досягається через 3-4 доби. Вальпроат стійко зв'язується з білками плазми крові. Зв'язування з білками плазми залежить від дози та є насичуваним. Вальпроат виводиться головним чином із сечею, після метаболізму шляхом кон'югації з глюкуронідом та бета-окислення. Молекула вальпроату піддається діалізу, але гемодіаліз ефективний тільки стосовно вільної фракції вальпроату в крові (приблизно 10 %). Вальпроат не індукуює ферменти метаболічної системи цитохрому Р450; тому, на відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, він не прискорює ні своєї власної деградації, ні деградації інших речовин, таких як естроген-прогестагени та пероральні антикоагулянти.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти. Як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:

- лікування генералізованої епілепсії при таких типах нападів: клонічні, тонічні, тоніко-клонічні, абсанси, міоклонічні, атонічні та синдром Леннокса-Гасто;
- лікування фокальної епілепсії: фокальні напади із вторинною генералізацією або без неї.

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

Протипоказання.

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

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

Печінкова порфірія.

Однчасне застосування з меффлохіном і препаратами звіробою (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Непереносимість фруктози, синдром мальабсорбції глюкози та галактози, дефіцит сахарозо-ізомальтази – через наявність у складі препарату сахарози та сорбітолу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

З меффлохіном. У хворих на епілепсію існує ризик виникнення епілептичних нападів у зв'язку з посиленням метаболізму вальпроєвої кислоти та судомним ефектом меффлохіну.

Зі звіробоєм звичайним. Ризик зниження концентрації у плазмі крові та зменшення ефективності препарату.

Небажані комбінації.

З ламотриджином. Підвищений ризик розвитку тяжких шкірних реакцій (токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєсла)). Крім того, можливе підвищення концентрації ламотриджину у плазмі крові через уповільнення його метаболізму у печінці під дією вальпроату натрію. Якщо така комбінація потрібна, необхідне ретельне спостереження за станом пацієнта.

З пенемами. Ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів нижче порога виявлення.

Комбінації, призначення яких вимагає обережності.

З азтреонамом. Загроза розвитку судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрації препаратів у плазмі та, можливо, корекція доз антиконвульсанта під час лікування антимикробним препаратом і після його відміни.

З карбамазепіном. Збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну у плазмі крові, поява ознак його передозування. Концентрація вальпроєвої кислоти у плазмі крові знижується через посилення її метаболізму у печінці під дією карбамазепіну. При одночасному застосуванні необхідне клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну у плазмі крові, перегляд дозування обох препаратів.

З фелбаматом. Збільшення концентрації вальпроєвої кислоти в сироватці крові на 22-50 % та ризик передозування. Потрібний клінічний і лабораторний контроль, може знадобитися корекція доз вальпроату в ході лікування фелбаматом і після його відміни. Крім того, вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на величину до 16 %.

З фенобарбіталом і, шляхом екстраполяції, примідоном. Збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону у плазмі крові з появою ознак їх передозування через пригнічення їх метаболізму в печінці, найчастіше у дітей. Зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу або примідону. Необхідне клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седації; слід контролювати рівень обох антиконвульсантів у плазмі крові.

З фенітоїном і, шляхом екстраполяції, фосфогенітоїном. Зміна концентрації фенітоїну у плазмі крові. Загроза зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму в печінці під дією фенітоїну. Рекомендується клінічний контроль стану пацієнта, визначення рівня обох протисудомних препаратів у плазмі і, можливо, корекція їх доз.

З холестираміном: може знижувати абсорбцію препарату Депакін®.

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

З топірамом. Ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії під дією вальпроєвої кислоти при її застосуванні одночасно з топірамом. Необхідний ретельний клінічний і лабораторний контроль стану пацієнта на початку лікування та з появою симптомів, які вказують на виникнення цього ефекту.

З зидовудином. Загроза посилення побічних ефектів зидовудину, зокрема гематологічних, через посилення метаболізму під дією вальпроєвої кислоти. Потрібен постійний клінічний і лабораторний моніторинг хворого. Під час перших двох місяців комбінованого лікування слід проводити аналізи крові з метою виявлення можливої анемії.

Комбінації, які слід взяти до уваги.

З німодипіном (при пероральному прийомі та, шляхом екстраполяції, при парентеральному введенні).

Ризик посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (послаблення його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти).

Інші види взаємодій.

З пероральними контрацептивами. Оскільки препарат не індукує активність ферментів, він не зменшує ефективність естроген-прогестагенних гормональних контрацептивів.

Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни. Депакін[□] 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.

Темозоломід. Одночасне застосування темозоломїду та вальпроату може спричинити невелике зниження кліренсу темозоломїду, але не має даних, що до клінічного значення цієї взаємодії.

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

Застосування препарату Депакін[□] 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.

Депакін[□] 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.

Особливості застосування.

Оскільки в результаті біотрансформації цього лікарського засобу утворюється вальпроєва кислота, його не слід комбінувати з іншими лікарськими засобами, які проходять таку саму трансформацію, щоб запобігти передозуванню вальпроєвої кислоти (наприклад, дивальпроат, вальпромід).

Захворювання печінки.

Умови виникнення. Існують поодинокі повідомлення про тяжкі захворювання печінки при прийманні цього лікарського засобу, а іноді й летальні випадки.

Найбільший ризик розвитку гепатиту серед немовлят та дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, особливо пов'язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою розумового розвитку та/або метаболічними або дегенеративними захворюваннями генетичного походження. У дітей віком від 3 років частота виникнення гепатиту є значно нижчою і поступово зменшується з віком.

У переважній більшості випадків порушення функції печінки спостерігаються у перші 6 місяців лікування, зазвичай між 2 та 12 тижнями, та частіше при комплексному протиепілептичному лікуванні.

Тривожні ознаки. Рання діагностика базується переважно на клінічному обстеженні. Зокрема, необхідно брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику:

- по-перше, неспецифічні симптоми, що зазвичай виникають раптово: астенія, анорексія, виснаження, сонливість, які іноді супроводжуються повторним блюванням і болем у животі;
- по-друге, рецидив епілептичних нападів, незважаючи на правильне лікування.

Рекомендується повідомити хворій дитині та її батькам, що при появі таких клінічних симптомів необхідно одразу ж звернутися до лікаря. Окрім клінічного обстеження, необхідно негайно провести дослідження функції печінки.

Виявлення. Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. До найважливіших належать тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, особливо протромбіновий час (ПЧ). При виявленні аномально низького протромбінового часу, особливо якщо він

супроводжується зміною інших лабораторних показників (значне зниження рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівнів білірубіну та трансаміназ), лікування необхідно припинити. Якщо одночасно приймали саліцилати, як застережний захід їх слід також відмінити (оскільки вони використовують той самий шлях метаболізму).

Панкреатит. Панкреатит, який іноді призводив до летального наслідку, спостерігався у поодиноких випадках. Захворювання може виникнути незалежно від віку хворого та тривалості лікування, діти молодшого віку належать до групи особливого ризику.

Панкреатит з летальним наслідком найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку та у хворих на тяжку епілепсію, з ушкодженням головного мозку або при комплексній протиепілептичній терапії. Якщо панкреатит виникає на тлі ниркової недостатності, ризик летального наслідку значно зростає.

У випадку виникнення гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід зважити діагноз панкреатиту, та у пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат і застосувати необхідні заходи альтернативної терапії.

Ризик самогубства. Суїцидальні думки і поведінка могли виникати у пацієнтів, які отримували лікування протиепілептичними засобами при декількох показаннях. Метааналіз даних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних засобів також показав невелике збільшення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Причини цього нез'ясовані, й існуючі дані не дають підстав виключати підвищення такого ризику при лікуванні вальпроатом натрію. Тому потрібен ретельний контроль за станом пацієнта, щоб вчасно виявити будь-які ознаки суїцидальних думок і поведінки з можливим призначенням відповідного лікування. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попередити, що при появі суїцидальних думок або поведінки слід звернутися по медичну допомогу.

Попередження щодо застосування при епілепсії. Іноді застосування протиепілептичного препарату може спричинити появу більш сильних нападів або розвиток судом нового типу, незалежно від спонтанних флуктуацій, які спостерігаються при деяких видах епілепсії. У випадку вальпроату такі явища можливі при зміні в супутньому протиепілептичному лікуванні або фармакокінетичній взаємодії (див. розділ «Фармакологічні властивості»), токсичності (захворювання печінки або енцефалопатія) (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») або передозуванні.

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

Через наявність у складі препарату сахарози та сорбітолу, він не рекомендується для пацієнтів з непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, дефіцитом сахарозо-ізомальтази.

Цей лікарський засіб містить 13,88 мг натрію на 100 мг вальпроату натрію. Це необхідно брати до уваги у пацієнтів, які дотримуються суворої дієти з низьким вмістом натрію.

Запобіжні заходи при застосуванні. До початку лікування (див. розділ «Протипоказання» та періодично протягом перших 6 місяців лікування необхідно проводити тести, що відображають функцію печінки, особливо у пацієнтів групи ризику.

Необхідно підкреслити, що як і у випадку застосування більшості протиепілептичних засобів, можливе ізольоване та минуле помірне підвищення рівня трансаміназ без будь-яких клінічних симптомів, особливо на початку лікування.

У разі підвищення рівня трансаміназ рекомендується провести більш повне лабораторне обстеження (зокрема визначити протромбіновий час), щоб у разі необхідності переглянути дозування. Залежно від отриманих показників тести слід повторити.

Рекомендується проводити аналіз крові (повна формула крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі, коагуляційні тести) до початку лікування та перед будь-яким хірургічним втручанням і у випадку гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

При лікуванні дітей необхідно уникати одночасного призначення похідних саліцилатів через ризик гепатотоксичності та кровотеч.

У пацієнтів з нирковою недостатністю необхідно брати до уваги підвищення концентрації вальпроєвої кислоти, яка циркулює в крові, та відповідно зменшувати дозу препарату.

При виникненні гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів як нудота, блювання та /або анорексія, необхідно виключити розвиток панкреатиту, а у разі підвищення рівня ферментів підшлункової залози препарат слід відмінити та вжити необхідних альтернативних терапевтичних заходів.

Не рекомендується призначати препарат хворим з дефіцитом ферментів карбамідного циклу.

Спостерігалися декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою в таких пацієнтів.

У дітей з наявністю в анамнезі печінкових та шлунково-кишкових розладів нез'ясованої етіології (анорексія, блювання, випадки гострого цитолізу), з випадками летаргії або коми, із затримкою розумового розвитку або у разі наявності випадків загибелі новонародженої чи малої дитини в сімейному анамнезі, до початку лікування препаратом необхідно провести відповідні біохімічні дослідження метаболізму, особливо на наявність амоніємії натщесерце та після вживання їжі.

Незважаючи на те, що препарат спричиняє порушення функції імунної системи дуже рідко, при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак слід оцінити співвідношення користь/ризик. До початку лікування препаратом пацієнтів слід попередити про можливість збільшення маси тіла, і що цей ефект можна мінімізувати за умови дотримання дієти.

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

Призначаючи цей препарат, необхідно виключити наявність вагітності у жінок репродуктивного віку та впевнитися у застосуванні ними ефективних засобів контрацепції до початку лікування.

Під час лікування препаратом Депакін® застосування алкоголю не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Враховуючи існуючі дані, застосування вальпроату натрію не рекомендується у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективної контрацепції. Застосування препарату жінками збільшує у 3-4 рази ризик розвитку вроджених вад у дітей, народжених ними, порівняно із загальною популяцією, у межах якої ризик розвитку вроджених вад у дітей становить 3 %. Найчастіше спостерігаються порушення розвитку нервової трубки (приблизно 2-3 %), вади розвитку обличчя, фаціальні розщеплення, краніостеноз, вади серця, вади розвитку нирок і сечостатеви органів, гіпоспадія, деформація кінцівок, а також множинні аномалії розвитку плода.

Дози препарату вище 1000 мг/добу та комбінована терапія з іншими антиконвульсантами є важливими факторами ризику формування цих вад розвитку.

Сучасні епідеміологічні дані не вказують на зниження загального коефіцієнта розумового розвитку дітей при впливі на них вальпроату натрію внутрішньоутробно. Однак у таких дітей спостерігалось зниження вербальних здатностей та/або потреба у консультації логопеда. Більше того, серед таких дітей зареєстровано декілька окремих випадків аутизму та пов'язаних із ним порушень.

Застосування вальпроату у якості монотерапії або одного з препаратів політерапії асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. З огляду на ці дані, Депакін® не можна застосовувати жінкам репродуктивного віку за винятком випадків, коли таке лікування є абсолютно необхідним, тобто коли альтернативні лікарські засоби неефективні або погано переносяться пацієнткою. Таку оцінку необхідно виконати до першого призначення препарату Депакін® або коли жінка репродуктивного віку, яка отримує Депакін®, планує вагітність.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування.

Якщо планується вагітність. При плануванні вагітності необхідно вирішити питання щодо застосування інших лікарських засобів. Якщо застосування вальпроату натрію уникнути неможливо (альтернативного протиепілептичного засобу не існує), рекомендується призначити мінімальну ефективну добову дозу і застосовувати лікарські форми пролонгованої дії або – якщо це неможливо – розподілити добову дозу на декілька прийомів, щоб уникнути максимальної концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Не існує даних, які підтверджують ефективність додаткового застосування фолієвої кислоти жінкам, які приймають вальпроат натрію у період вагітності. Однак, враховуючи позитивний ефект фолієвої кислоти в інших ситуаціях, можна рекомендувати її застосування у дозі 5 мг на добу за місяць до зачаття та протягом 2 місяців після нього. Незалежно від застосування фолієвої кислоти необхідно проводити обстеження пацієнток з метою виявлення вад розвитку плода.

У період вагітності. Якщо не існує абсолютно ніякого іншого вибору, як продовжувати лікування вальпроатом натрію (застосування іншого протиепілептичного засобу неможливе), рекомендується призначити мінімальну ефективну дозу, яка не перевищує (у разі можливості) 1000 мг на добу. Незалежно від застосування фолієвої кислоти необхідно проводити обстеження пацієнток з метою виявлення вад розвитку плода.

Перед пологами. Необхідно зробити вагітній коагулограму, включаючи визначення кількості тромбоцитів, рівня фібриногену та час зсідання крові (активованій парціальний тромбопластиновий час – аПТЧ).

Новонароджені. У новонароджених можливе виникнення геморагічного синдрому, не пов'язаного з дефіцитом вітаміну К. Нормальні показники гемостазу у матері не виключають можливості патології гемостазу у новонародженого. Тому у новонароджених необхідно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену та аПТЧ. Крім того, у новонароджених спостерігалися випадки гіпоглікемії протягом першого тижня після народження.

Випадки гіпотиреозу були зареєстровані у новонароджених, матері яких приймали вальпроат у період вагітності.

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

Годування груддю. Кількість вальпроату натрію, яка виводиться в грудне молоко, є невеликою. Однак у зв'язку з наявністю даних щодо зниження вербальних здатностей у дітей, які зазнавали впливу вальпроату натрію внутрішньоутробно (див. вище), застосовувати препарат у період годування груддю не рекомендується.

Фертильність. Було висунуто припущення, що вальпроєва кислота може впливати на сперматогенез (зокрема, знижувати рухомість сперматозоїдів). Значущість цього спостереження не відома.

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

Пацієнта необхідно попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комбінованої протиепілептичної терапії або у разі комбінації препарату з іншими лікарськими засобами, які спричиняють сонливість. Протягом лікування не рекомендується керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для перорального застосування. Для відкриття флакона необхідно натиснути на кришку та повернути її. Після застосування препарату флакон необхідно ретельно закрити.

Дозу сиропу вимірювати за допомогою дозуючого пристрою з пробкою-адаптером, що міститься в упаковці. Препарат бажано приймати під час їди, розділивши добову дозу

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

Середня добова доза становить:

- *немовлята та діти до 12 років*: 30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину або гранулам пролонгованої дії);
- *діти (від 12 років) та дорослі*: 20-30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

Дозу препарату розраховувати індивідуально для кожного пацієнта в мг/кг маси тіла. Дітям віком до 3 років застосовувати вальпроат натрію рекомендується винятково у вигляді монотерапії, якщо очікувана користь від лікування переважає ризик розвитку захворювання печінки та панкреатиту у пацієнтів цієї вікової групи.

Початок лікування. Оптимальної дози для пацієнта, який вже застосовує протиепілептичні засоби, що замінюються препаратом Депакін[®], слід досягати поступово, приблизно протягом 2 тижнів. Потім, залежно від ефективності лікування, зменшувати дозу іншого протиепілептичного засобу.

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

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

Діти.

Препарат можна застосовувати в педіатричній практиці. Дітям віком до 3 років рекомендується призначати вальпроат натрію винятково у вигляді монотерапії після оцінки потенційної користі від лікування та ризику розвитку захворювання печінки та панкреатиту, який існує у пацієнтів цієї вікової групи (див. також розділ «Особливості застосування»).

Передозування. Клінічна картина тяжкого гострого передозування зазвичай включає більш або менш глибоку кому з піпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням дихання та метаболічним ацидозом, артеріальної гіпотензії та судинного колапсу/шоку.

Описано декілька випадків розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком мозку. Невідкладна допомога в стаціонарі повинна включати: у разі необхідності – промивання шлунка, забезпечення ефективного діурезу, постійне спостереження стану серцево-судинної та дихальної систем.

У дуже тяжких випадках при необхідності слід проводити екстраренальне очищення крові.

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

Побічні реакції.

Вроджені, родинні та генетичні розлади.

Тератогенний ризик (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

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

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

Повідомлялося про випадки зниження рівнів фібриногену або подовження часу кровотечі, як правило, без клінічних наслідків, особливо на тлі застосування високих доз препарату. Вальпроат зумовлював інгібування другої фази агрегації тромбоцитів. Рідше повідомлялося про випадки анемії, макроцитозу, лейкопенії та, у виняткових випадках, панцитопенії.

Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

Агранулоцитоз.

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

Розлади з боку нервової системи.

Повідомлялося про транзиторні та/або дозозалежні побічні явища: дрібноамплітудний постуральний тремор та седативний ефект.

Повідомлялося про нечасті випадки атаксії та парестезії.

Іноді спостерігалися незворотні екстрапірамідні розлади, які, проте, могли включати випадки зворотного паркінсонічного синдрому.

Були описані дуже рідкісні випадки когнітивних порушень з поступовим початком та прогресуючим розвитком (що можуть прогресувати аж до деменції), які були зворотними протягом кількох тижнів або кількох місяців після відміни препарату.

Сплутаність свідомості або судоми: на тлі застосування вальпроату спостерігалося декілька випадків ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії) — ізольованої або асоційованої з парадоксальним збільшенням судом, що регресувала після відміни препарату або зниження його дози. Ці стани найчастіше виникали на тлі політерапії (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату.

Часто спостерігалася ізольована помірна гіперамоніємія при відсутності змін з боку показників функції печінки, особливо на тлі політерапії; це побічне явище не повинно бути приводом для відміни препарату. Проте були зареєстровані також випадки гіперамоніємії з неврологічною симптоматикою (що може навіть прогресувати до коми), і ця ситуація таким чином вимагає проведення додаткових обстежень (див. розділ «Особливості застосування»).

Також повідомлялося про випадки головного болю та ністагму.

Розлади з боку психіки.

Стан сплутаності свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, порушення уваги*

Анормальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*

* Ці побічні реакції головним чином спостерігаються у дітей.

Розлади з боку зовнішнього та внутрішнього вуха.

Повідомлялося про виняткові випадки зворотної або незворотної втрати слуху.

Шлунково-кишкові розлади.

У деяких пацієнтів на початку лікування можуть спостерігатися шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у шлунку, діарея), які зазвичай усуваються через кілька днів без необхідності відмінити препарат.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки панкреатиту, що потребували дострокової відміни препарату. Клінічні наслідки при цьому іноді можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Повідомлялося про виняткові випадки ураження нирок.

Були зареєстровані дуже рідкісні випадки енурезу та нетримання сечі.

Оборотний синдром Фанконі, але механізм дії поки ще не з'ясований.

Тубулоінтерстиціальний нефрит.

Повідомлялося про випадки ниркової недостатності.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Повідомлялося про випадки транзиторного та/або дозозалежного випадання волосся та виникнення проблем з волоссям (наприклад, патологічна текстура волосся, зміна кольору волосся, патологічний ріст волосся).

Спостерігалися шкірні реакції, такі як екзентематозні висипання. Також були зареєстровані виняткові випадки токсичного епідермального некролізу, синдрому Слівенса-Джонсона та мультиформної еритеми.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Дуже рідкісні випадки гіпонатріємії.

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облісіння у чоловіків та/або збільшення андрогену)

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

Мієлодиспластичний синдром.

Загальні розлади та реакції у місці застосування.

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

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки неважких периферичних набряків та гіпотермії.

Судинні порушення.

Кровотеча (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Васкуліт.

Розлади з боку імунної системи.

Ангіоневротичний набряк, DRESS-синдром (медикаментозне висипання, що супроводжується еозинofilією і системною симптоматикою) або синдром гіперчутливості до препарату.

Гепатобілярні розлади.

Захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Плевральний випіт.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Аменорея та нерегулярні менструації.

Було висунуте припущення про вплив препарату на сперматогенез (зокрема, про зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Чоловіче безпліддя, полікістоз яєчників.

Дуже рідко повідомлялося про виникнення гінекомастії.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та загальні розлади.

Повідомлялося про випадки зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенії, остеопорозу та переломів у пацієнтів, які отримували тривале лікування препаратом Депакін®. Рідко повідомлялося про випадки виникнення системного червоного вовчака та рабдоміолізу.

Механізм дії препарату Депакін® на метаболізм кісткової тканини наразі невідомий.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після розкриття флакона – 1 місяць.

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

Упаковка. № 1. По 150 мл у флаконі; по 1 флакону з дозуючим пристроєм з пробкою-адаптором в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Юнітер Ліквід Мануфекчурінг, Франція.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1-3, але де ля Нест, З.І. ен Сігал, 31770 КОЛОМ'Є, Франція.

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.