

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІНІТЕЛ®

(VINITEL®)

Склад:

діюча речовина: вальпроат натрію (sodium valproate);

5 мл сиропу містять вальпроату натрію 200 мг;

допоміжні речовини: кислота хлористоводнева концентрована або натрію гідроксид для коригування рН, натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), сахарин натрію, сахароза, сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420), Понсо 4R (Е 124), смакова добавка «Вишня», вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: сироп червоного кольору з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні препарати. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Вальпроат натрію є протиепілептичним препаратом (ПЕП). Найбільш вірогідним механізмом його дії є посилення гальмівного ефекту гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) через вплив на подальший синтез або подальший метаболізм ГАМК.

Клінічна безпека

У декількох дослідженнях *in vitro* повідомлялося, що вальпроат може стимулювати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), але дослідження на моноклеарних клітинах периферичної крові ВІЛ-інфікованих осіб показали, що він не чинить мітогеноподібного впливу на індукцію реплікації ВІЛ. Дійсно, вплив вальпроату на реплікацію ВІЛ *ex-vivo* дуже мінливий,

помірний у кількісному відношенні, не пов'язаний із дозою вальпроату та не зафіксований у людини.

Фармакокінетика

Терапевтична ефективність вальпроєвої кислоти проявляється у широкому діапазоні концентрацій – від 40 до 100 мг/л (278–694 мкмоль/л). Цей діапазон може залежати від часу відбору зразків крові та наявності супутнього лікування.

Розподіл

Відсоток вільної (незв'язаної) фракції вальпроєвої кислоти зазвичай становить від 6 до 15 % від загального вмісту у плазмі крові. Зростання частоти побічних ефектів може спостерігатися при плазмовому рівні вальпроєвої кислоти, що перевищує діапазон терапевтичної ефективності.

Фармакологічні (або терапевтичні) ефекти лікарського засобу Вінітел® можуть не мати чіткого зв'язку з рівнем загальної або вільної (незв'язаної) фракції вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Проникнення крізь плаценту (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат проникає крізь плацентарний бар'єр у тварин та людей:

- у тварин вальпроат проникає крізь плаценту так, як і у людей;
- у людей концентрація вальпроату у плазмі пуповинної крові, репрезентативної щодо рівня у плода, була подібною або трохи більшою за материнську.

Метаболізм

Основним шляхом біотрансформації вальпроату є глюкуронування (~40 %), яке переважно відбувається з участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7.

Виведення

Період напіввиведення вальпроату зазвичай перебуває у межах 8-20 годин.

Взаємодія з препаратами, що містять естроген

Відзначено індивідуальну мінливість. Недостатньо даних для встановлення достовірного фармакокінетично-фармакодинамічного зв'язку, що виникає в результаті такої взаємодії.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

У пацієнтів із вираженою нирковою недостатністю може виникнути необхідність у корекції дози препарату відповідно до плазмової концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

У дітей віком від 10 років кліренс вальпроату подібний до кліренсу у дорослих. У дітей віком до

10 років системний кліренс вальпроату змінюється залежно від віку. У новонароджених і немовлят віком до 2 місяців кліренс вальпроату знижений порівняно з дорослими і є найнижчим безпосередньо після народження. Період напіввиведення вальпроату у немовлят віком до двох місяців характеризується значною варіабельністю у межах від 1 до 67 годин. У дітей віком

2-10 років кліренс вальпроату на 50 % вищий, ніж у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки

In vitro вальпроат не мав мутагенного впливу на бактерії або зразки лімфоми мишей і не спричиняв активності відновлення ДНК у первинній культурі гепатоцитів щурів. Однак *in vivo* були отримані суперечливі результати при застосуванні тератогенних доз, залежно від шляху введення. Після перорального введення, що є переважним способом застосування у людей, вальпроат не спричиняв аберацій хромосом у кістковому мозку щурів або переважаючих летальних ефектів у мишей. Внутрішньочеревна ін'єкція вальпроату збільшувала розриви ланцюгів ДНК та хромосомні аберації у гризунів. Крім того, в опублікованих дослідженнях повідомлялося про збільшення обміну сестринськими хроматидами у пацієнтів з епілепсією, які зазнали впливу вальпроату, порівняно зі здоровими суб'єктами, які не отримували такого лікування. Однак при порівнянні даних, отриманих у пацієнтів з епілепсією, які проходили лікування вальпроатом, з даними пацієнтів з епілепсією, які не отримували лікування, результати були суперечливі. Клінічне значення цих висновків щодо

ДНК / хромосом невідоме.

За даними доклінічних досліджень канцерогенності не було виявлено специфічного ризику для людини.

Репродуктивна токсичність

Вальпроат спричиняв тератогенні ефекти (вади розвитку кількох систем органів) у мишей, щурів та кролів.

У мишей, щурів та кролів внутрішньоутробний вплив вальпроату спричиняв дозозалежне зниження маси плода, обмеження внутрішньоутробного росту та зменшення куприко-тім'яного розміру порівняно з тваринами, які не зазнали такого впливу.

Дослідження на тваринах показали, що внутрішньоутробний вплив вальпроату призводить до морфологічних та функціональних порушень слухової системи у щурів та мишей.

Повідомлялося про порушення поведінки у першого покоління потомства мишей та щурів у результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату. У мишей також спостерігалися певні поведінкові зміни у другому та третьому поколіннях, що були менш виражені у третьому поколінні, після гострого внутрішньоутробного впливу на перше покоління тератогенними дозами вальпроату. Основні механізми та клінічна значущість цих результатів невідомі.

-

Тестикулярна токсичність

У субхронічних та хронічних дослідженнях токсичності повідомлялося про дегенерацію / атрофію яєчок або аномалії сперматогенезу та про зниження маси яєчок у дорослих щурів і собак після перорального прийому в дозах 465 мг/кг/добу та 150 мг/кг/добу відповідно.

Запас безпеки на основі плазмових концентрацій вальпроату невідомий, однак порівняння площі поверхні тіла показує, що запасу безпеки може не бути.

У ювенільних (статеві незрілих) та молодих дорослих щурів (пубертатного віку), спостерігалось значне дозозалежне зменшення маси яєчок при внутрішньовенному або внутрішньочеревному застосуванні вальпроату у дозі 240 мг/кг/добу без видимих гістопатологічних змін. Однак атрофія яєчок спостерігалася у молодих дорослих щурів при внутрішньовенному введенні вальпроату у дозі 480 мг/кг/добу. Незважаючи на відсутність явних гістопатологічних змін, зменшення маси яєчок вважалось частиною дозозалежного спектра, що призводить до атрофії яєчок. Запас безпеки для впливу на масу яєчок не встановлений.

Існує обмежена кількість опублікованих робіт із результатами досліджень на молодих тваринах стосовно маси яєчок, що узгоджуються з даними, отриманими в дослідженнях GLP з участю дорослих та молодих тварин. Зменшення маси яєчок асоціюється з несприятливим впливом на репродуктивну систему дорослих самців у дослідженнях *in vivo* та порушенням фертильності у дорослих пацієнтів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Токсикологічне значення результатів досліджень яєчок у молодих тварин не оцінювалось, отже, невідомо, наскільки вони впливають на розвиток яєчок у людини, особливо у педіатричній популяції. Чутливість яєчок до впливу вальпроатів у молодих тварин не оцінювалася, тому невідомий їхній вплив на педіатричну популяцію також.

Вальпроат є відомим інгібітором гістондеацетилази (HDAC) і, як повідомлялося, індукуює зміни епігенетичних маркерів (ацетилювання гістонів, метилювання гістонів, метилювання ДНК), зміни в конденсації хроматину та впливає на експресію генів. Клінічне значення цих даних щодо репродуктивної токсичності вальпроатів та токсичності невідоме (див. розділи «Доклінічні дані з безпеки» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Клінічні характеристики

Показання

Пацієнти жіночої статі

- Усі пацієнти жіночої статі віком до 55 років: для лікування генералізованої, парціальної або іншої епілепсії тільки тоді, коли немає іншого ефективного або переносимого лікування.
- Усі пацієнти жіночої статі віком від 55 років: для лікування генералізованої, парціальної або іншої епілепсії.

Пацієнти чоловічої статі

- Усі пацієнти чоловічої статі віком до 55 років, які розпочинають лікування вальпроатами: для лікування генералізованої, парціальної або іншої епілепсії тільки тоді, коли немає іншого ефективного або переносимого лікування.
- Усі пацієнти чоловічої статі, які вже отримують вальпроати або пацієнти чоловічої статі віком від 55 років: для лікування генералізованої, парціальної або іншої епілепсії.

Протипоказання

Лікарський засіб Вінітел® протипоказаний у таких ситуаціях:

- у період вагітності, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- у жінок із репродуктивним потенціалом віком до 55 років, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування, а також при дотриманні умов «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- підвищена чутливість до вальпроату натрію або до будь-якого компонента лікарського засобу;
- захворювання печінки у стадії загострення чи наявність в особистому або сімейному анамнезі даних щодо тяжких порушень функції печінки, особливо спричинених лікарськими засобами;
- пацієнти зі встановленим порушенням ферментів обміну сечовини (див. розділ «Особливості застосування»);
- порфірія;
- пацієнти зі встановленими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями у гені, що кодує мітохондріальний фермент γ-полімерази, наприклад у пацієнтів із синдромом Альперса – Гуттенлохера та у дітей віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з γ-полімеразою (див. розділ «Особливості застосування»);
- пацієнти з некоригованим системним первинним дефіцитом карнітину (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби

Антипсихотичні препарати, інгібітори МАО, антидепресанти та бензодіазепіни

Вальпроат може посилювати дію інших психотропних препаратів, таких як антипсихотичні засоби, інгібітори МАО, антидепресанти та бензодіазепіни. Рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта та, у разі потреби, коригувати дозування інших антипсихотропних препаратів.

Припускають, що включення оланзапіну до терапії вальпроатом або препаратами літію може значно підвищувати ризик виникнення певних побічних реакцій, пов'язаних з оланзапіном (наприклад, нейтропенії, тремору, сухості у роті, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, порушення мовлення та сонливості).

Лімії

Вальпроат не впливає на рівень літію у плазмі крові.

Оланзапін

Вальпроева кислота може знижувати концентрацію оланзапіну у плазмі крові.

Фенобарбітал

Вальпроат збільшує концентрацію фенобарбіталу у плазмі крові (через пригнічення печінкового катаболізму), що може спричиняти седацію, особливо у дітей. Тому протягом перших 15 днів комбінованого лікування рекомендовано проводити клінічний моніторинг стану пацієнта з негайним зниженням дози фенобарбіталу у разі виникнення седації та, за необхідності, визначення рівня фенобарбіталу у плазмі крові.

Примідон

Вальпроат підвищує рівні примідону у плазмі крові, що може призвести до посилення несприятливих ефектів (таких як седація). При тривалому лікуванні ці ознаки зникають. Рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта, особливо на початку комбінованої терапії, з коригуванням дози за потреби.

Фенітоїн

Вальпроат знижує загальну концентрацію фенітоїну у плазмі крові. Крім того, вальпроат збільшує концентрацію вільної фракції фенітоїну з можливими симптомами передозування (вальпроева кислота витісняє фенітоїн із місць зв'язування з білками плазми крові та зменшує його печінковий катаболізм). Тому рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта. При визначенні рівня фенітоїну у плазмі крові слід оцінювати концентрацію вільної фракції лікарського засобу.

Карбамазепін

Повідомлялося про клінічну токсичність при одночасному застосуванні вальпроату з карбамазепіном, оскільки вальпроат може посилювати токсичну дію карбамазепіну. Рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта, особливо на початку комбінованої терапії з коригуванням дози у разі необхідності.

Ламотриджин

Вальпроат знижує метаболізм ламотриджину і подовжує майже вдвічі середній період напіввиведення ламотриджину. Ця взаємодія може призвести до посилення токсичності ламотриджину, зокрема до серйозних шкірних реакцій. Тому рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта та, у разі необхідності, коригувати дози (зменшувати дозу ламотриджину).

Фелбамат

Вальпроева кислота може знижувати середній кліренс фелбамату до 16 %.

Руфінамід

Вальпроева кислота може спричиняти підвищення концентрації руфінаміду у плазмі крові. Цей ефект залежить від концентрації вальпроевої кислоти. Слід дотримуватися обережності при такій терапії, особливо у дітей, оскільки у них цей ефект більш значний.

Пропофол

Вальпроева кислота може спричиняти підвищення концентрації пропофолу у крові. При одночасному застосуванні з вальпроатом слід розглянути необхідність зменшення дози пропофолу.

Зидовудин

Вальпроат може підвищувати плазмові концентрації зидовудину і, як наслідок, призводити до зростання токсичності зидовудину.

Німодипін

У пацієнтів, які одночасно отримували лікування вальпроатом та німодипіном, експозиція німодипіну могла зростати на 50 %, тому у разі розвитку гіпотензії доза німодипіну повинна бути зменшена.

Темозоломід

Одночасне застосування темозоломід у та вальпроату може призводити до незначного зниження кліренсу темозоломід у, що не вважається клінічно значущим.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроат

Протиепілептичні засоби (ПЕП)

ПЕП, що індукують активність ферментів (включаючи фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін), знижують плазмові концентрації вальпроевої кислоти. У разі комбінованої терапії дозування лікарських засобів слід коригувати відповідно до клінічної відповіді та їх рівня у крові.

Рівень метаболітів вальпроевої кислоти може зростати у разі одночасного застосування лікарського засобу з фенітоїном або фенобарбіталом. Тому слід ретельно стежити за ознаками та симптомами гіперамоніємії у пацієнтів, які отримують ці два препарати.

З іншого боку, комбінація фелбамату та вальпроату знижує кліренс вальпроевої кислоти на 22-50 %, отже, збільшує її плазмові концентрації. Слід контролювати дозування вальпроату.

Протималярійні засоби

Мефлохін і хлорохін посилюють метаболізм вальпроевої кислоти і можуть знижувати судомний поріг. Тому у разі комбінованої терапії можуть виникати напади судом. Відповідно дозування вальпроату може потребувати корекції.

Препарати, що добре зв'язуються з білками крові

У разі одночасного застосування вальпроату та лікарських засобів, що добре зв'язуються з білками крові (наприклад, ацетилсаліцилової кислоти), може підвищуватися плазмовий рівень вільної фракції вальпроевої кислоти.

Вітамін К-залежні антикоагулянти

Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів може посилюватися після їх витіснення вальпроевою кислотою з місць зв'язування з білками плазми

крові. Слід ретельно контролювати показники протромбінового часу.

Циметидин або еритроміцин

У разі одночасного застосування циметидину або еритроміцину з вальпроєвою кислотою плазмова концентрація останньої може підвищуватися (внаслідок зниження печінкового метаболізму).

Антибіотики групи карбапенему (такі як паніпенем, іміпенем і меропенем)

Повідомлялося про зниження плазмового рівня вальпроєвої кислоти при її одночасному застосуванні з антибіотиками групи карбапенему. Подекуди концентрація вальпроєвої кислоти протягом двох діб знижувалась на 60–100 % від початкового рівня, що іноді було пов'язано з виникненням судом. Через швидкий початок та ступінь зменшення плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування антибіотиків групи карбапенему у пацієнтів, стабілізованих на вальпроєвій кислоті (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо терапії антибіотиками даної групи неможливо уникнути, потрібно провести ретельний моніторинг рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Рифампіцин

Рифампіцин може знижувати плазмовий рівень вальпроєвої кислоти, що призводить до відсутності терапевтичного ефекту. Тому може виникнути необхідність у корекції дози вальпроату при одночасному застосуванні з рифампіцином.

Інгібітори протеази

Інгібітори протеази, такі як лопінавір і ритонавір, при одночасному застосуванні знижують рівень вальпроату у плазмі крові.

Холестирамін

Холестирамін може призвести до зниження плазмового рівня вальпроату у випадку їх одночасного застосування.

Естрогенвмісні препарати, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви

Естрогени є індукторами ізоформ УДФ-глюкуронілтрансферази (УГТ), які беруть участь у глюкуронуванні вальпроату та можуть збільшувати кліренс вальпроату, що може призводити до зниження його плазмових концентрацій та, відповідно, зниження ефективності препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід розглянути можливість моніторингу рівнів вальпроату у плазмі крові. Навпаки, вальпроат не спричиняє індукції ферментів. Як наслідок, вальпроат не знижує ефективність естроген-прогестагенових гормональних контрацептивів у жінок.

Метамізол

При одночасному застосуванні метамізол може знижувати рівень вальпроату в сироватці крові, що може призвести до потенційного зниження клінічної ефективності лікарського засобу Вінітел®. Лікарі, які призначають лікування, повинні контролювати клінічну реакцію (контроль судом) і розглядати можливість моніторингу рівнів вальпроату в сироватці крові, якщо це необхідно.

Метотрексат

Є дані про значне зниження рівня вальпроату в сироватці крові після введення метотрексату, а також появу нападів. Спеціалісти, які призначають лікування, повинні контролювати клінічну відповідь (контроль судом) і в разі потреби розглянути можливість моніторингу рівнів вальпроату в сироватці крові.

Інші взаємодії

Ризик ураження печінки

Слід уникати одночасного застосування вальпроатів та саліцилатів дітям віком до 3 років через ризик гепатотоксичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування вальпроату та декількох протисудомних лікарських засобів підвищує ризик ураження печінки, особливо у дітей молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування з канабідіолом збільшує частоту випадків підвищення рівня трансаміназ. У клінічних дослідженнях у пацієнтів різного віку, які одночасно отримували канабідіол у дозах від 10 до 25 мг/кг і вальпроат, у 19 % пацієнтів спостерігалось підвищення АЛТ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми. Слід проводити відповідний моніторинг функції печінки у разі одночасного застосування вальпроату з іншими потенційно гепатотоксичними протисудомними препаратами, включно з канабідіолом. При значних відхиленнях показників функції печінки слід розглянути можливість зниження дози або припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Новіші ПЕП (включно із топіраматом і ацетазоламідом)

Рекомендується з обережністю застосовувати вальпроат у поєднанні з новішими ПЕП, фармакодинаміка яких може бути недостатньо вивченою.

Одночасне застосування вальпроату і топірамату або ацетазоламід у було пов'язане з енцефалопатією та/або гіперамоніємією. Пацієнтам, які приймають ці два препарати, рекомендується ретельне клінічне спостереження за ознаками та симптомами вищезазначених побічних реакцій. Особливо це стосується пацієнтів з енцефалопатією.

Півалат-кон'юговані лікарські засоби

Слід уникати одночасного застосування вальпроату та півалат-кон'югованих лікарських засобів (таких як цефдиторену півоксил, адефовіру дипівоксил, півмецилінам та півампіцилін) через підвищений ризик дефіциту карнітину (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнти, для яких неможливо уникнути одночасного застосування цих лікарських засобів, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо ознак і симптомів гіпокарнітинемії.

Кветіапін

Одночасне застосування вальпроату та кветіапіну може збільшувати ризик нейтропенії / лейкопенії.

Клозапін

Одночасне застосування вальпроату і клозапіну може підвищити ризик розвитку нейтропенії та

клозапін-індукованого міокардиту. Якщо одночасне застосування вальпроату з клозапіном є необхідним, потрібне ретельне спостереження за ознаками та симптомами вищезазначених побічних реакцій.

Особливості застосування

Хоча немає свідчень щодо раптового відновлення основних симптомів захворювання після відміни вальпроату, припинення терапії слід проводити поступово та лише під наглядом лікаря. Це пов'язано з можливістю раптових змін плазмових концентрацій препарату, що спричиняє рецидив симптомів. Експерти NICE не рекомендують застосовувати препарати вальпроату різних виробників через ризик коливань концентрації діючої речовини у плазмі крові та виникнення відповідних клінічних наслідків.

Порушення функції печінки

Умови виникнення

Дуже рідко повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, включно із печінковою недостатністю, іноді з летальним наслідком. Практичний досвід щодо лікування епілепсії свідчить про те, що до пацієнтів, які піддаються найбільшій небезпеці, особливо у випадках комплексної протиепілептичної терапії, належать немовлята і діти віком до 3 років з тяжкою епілепсією, органічними ураженнями головного мозку, розумовою відсталістю та/або вродженими метаболічними розладами, включно з такими мітохондріальними порушеннями як дефіцит карнітину, порушення циклу сечовини, мутації гена POLG (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування») або дегенеративними захворюваннями, пов'язаними з затримкою психічного розвитку. У дітей віком від 3 років цей ризик значно нижчий та поступово зменшується з віком.

Потрібно уникати одночасного застосування саліцилатів у дітей віком до 3 років через ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Крім того, саліцилати не слід застосовувати дітям віком до 16 років (через синдром Рея).

Дітям віком до 3 років рекомендовано призначати монотерапію вальпроатом, але до початку лікування потрібно зважити очікувану користь від застосування препарату та ризик розвитку ураження печінки або панкреатиту у таких пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У більшості випадків таке ураження печінки відзначалося протягом перших 6 місяців лікування, найчастіше – у період між 2–12 тижнями.

Ознаки, на які слід звернути увагу

Для ранньої діагностики важливе значення мають клінічні симптоми. Зокрема слід враховувати симптоми, що можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів із групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

- неспецифічні симптоми, які зазвичай з'являються раптово: астенія, нездужання, анорексія, летаргія, набряки та сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болем у животі;

- у пацієнтів з епілепсією – рецидив епілептичних нападів.

Поява цих симптомів є показанням до негайної відміни лікарського засобу.

Пацієнтів (або їхніх рідних, якщо пацієнти – це діти) слід поінформувати про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включно із проведенням клінічного обстеження та лабораторного дослідження функції печінки.

Виявлення

Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів із групи ризику та із захворюваннями печінки в анамнезі. У разі змін у супутній терапії (збільшення доз чи введення додаткових препаратів), які, як відомо, впливають на печінку, необхідно відновити моніторинг функції печінки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серед загальноприйнятих досліджень найбільш інформативними є тести, що відображують синтез білка, особливо синтез протромбіну.

У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у комбінації з іншими відхиленнями лабораторних показників (значне зниження рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівня білірубіну та печінкових трансаміназ), необхідно негайно припинити терапію вальпроатом.

Як застережний захід слід також припинити сумісну терапію вальпроату із саліцилатами, оскільки останні мають спільний метаболічний шлях.

На тлі застосування вальпроату, як і при застосуванні більшості ПЕП, може виникати ізольоване і транзиторне підвищення рівня трансаміназ, особливо на початку терапії. У такому разі рекомендується виконати більш розгорнуте лабораторне дослідження (зокрема із визначенням рівня протромбіну). За необхідності зменшити дозу вальпроату та повторювати лабораторне дослідження з огляду на динаміку показників.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням

Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, спричинених мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гена, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма (POLG). Зокрема повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та летальні випадки через порушення функції печінки у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, спричиненими мутаціями у гені POLG (наприклад, із синдромом Альперса–Гуттенлохера).

Пов'язані з POLG розлади слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки POLG мутації у сімейному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез'ясованого генезу, рефрактерну епілепсію (вогнищеву, міоклонічну), епілептичний статус на момент обстеження, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурою. Тестування на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до рутинної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення обміну сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії

При підозрі на недостатність ферментів циклу сечовини перед початком лікування вальпроатом слід провести відповідні метаболічні дослідження через ризик гіперамоніємії (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії

Застосування вальпроату може спровокувати появу або погіршення гіпокарнітинемії, що може призвести до гіперамоніємії і спричинити гіперамоніємічну енцефалопатію. Інші симптоми, як-от гепатотоксичність, гіпокетотична гіпоглікемія, міопатія, включно з кардіоміопатією, рабдоміолізом та синдромом Фанконі, спостерігалися переважно у пацієнтів із факторами ризику гіпокарнітинемії або вже наявною гіпокарнітинемією. Підвищений ризик розвитку симптоматичної гіпокарнітинемії під час лікування вальпроатом мають пацієнти із метаболічними розладами, включно із мітохондріальними порушеннями, пов'язаними з карнітином (див. розділ «Особливості застосування»), пацієнти, які недостатньо споживають карнітин з їжею, пацієнти віком до 10 років та пацієнти, які одночасно застосовують лікарські засоби, кон'юговані з півалатом, або інші ПЕП.

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки гіперамоніємії, такі як атаксія, порушення свідомості, блювання. При появі симптомів гіпокарнітинемії слід розглянути додатковий прийом карнітину.

Пацієнтам, які мають системний первинний дефіцит карнітину та кориговану гіпокарнітинемію, вальпроати можна призначати лише тоді, коли користь від лікування ними переважає ризики, а терапевтична альтернатива відсутня. У цих пацієнтів слід проводити моніторинг рівня карнітину.

Пацієнтів із дефіцитом карнітинпальмітоїлтрансферази (СРТ) II типу слід попередити про підвищений ризик рабдоміолізу під час прийому вальпроату. Таким пацієнтам слід розглянути доцільність застосування карнітину (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Панкреатит

Дуже рідко повідомлялося про випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Пацієнтам, які мають нудоту, блювання або гострий біль у животі, слід негайно провести медичне обстеження (включно із визначенням амілази у плазмі крові). Цей ризик є найвищим у дітей молодшого віку та поступово зменшується з віком. Факторами ризику можуть бути тяжка епілепсія, тяжкі неврологічні порушення та застосування комбінованої протиепілептичної терапії. Печінкова недостатність при панкреатиті збільшує ризик летального наслідку. У разі розвитку панкреатиту терапію вальпроатом слід припинити.

Дівчатка, жінки з репродуктивним потенціалом віком до 55 років та вагітні жінки.

«Програма запобігання вагітності»

Вальпроат має високий тератогенний потенціал, тому діти, які піддавалися внутрішньоутробному впливу вальпроату, мають високий ризик виникнення вроджених вад розвитку (11 %) і порушень розвитку нервової системи (до 30–40 %), які можуть призвести до стійкої непрацездатності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат повинен призначатися тільки двома спеціалістами, які незалежно один від одного вважають і документально підтверджують, що не існує іншого ефективного або переносимого лікування.

Лікарський засіб Вінітел® протипоказаний у таких ситуаціях:

- у період вагітності, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- у жінок із репродуктивним потенціалом віком до 55 років, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування, а також при дотриманні умов «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умови «Програми запобігання вагітності»

Лікар, який призначає препарат, повинен:

- у кожному конкретному випадку оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків;
- оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;
- упевнитись, що пацієнтка розуміє та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, які можуть призвести до стійкої непрацездатності, зокрема значущість цих ризиків для дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
- упевнитись, що пацієнтка розуміє та знає про ризик народження дітей зі зниженою масою тіла, відповідно до гестаційного віку, які отримували вальпроати внутрішньоутробно (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- упевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення тесту на вагітність перед початком лікування та у разі необхідності – протягом лікування;
- порадити пацієнтці використовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних засобів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» цього виділеного рамкою застереження) протягом усього курсу лікування вальпроатом;
- упевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії;
- упевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування перед заплідненням та до початку припинення використання методів контрацепції;
- упевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності;

- упевнитись, що пацієнтка отримала «Посібник для пацієнтів жіночої статі»;

- упевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані із застосуванням вальпроату («Щорічна форма інформування про ризики для пацієнтів жіночої статі»).

Ці умови стосуються також жінок, які наразі не мають статевої активності, якщо лікар не вирішить, що є вагомі причини, які свідчать про відсутність ризику вагітності.

Дівчатка

Лікар, який призначає препарат, повинен:

- упевнитися в тому, що батьки / опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дівчинки, яка приймає вальпроат, з'являться менструації;

- упевнитися в тому, що батьки / опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, які можуть призвести до постійної втрати працездатності, в тому числі ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку. Спеціаліст також повинен проінформувати їх про ризик народження дітей зі зниженою масою тіла, відповідно до гестаційного віку.

У пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно виконувати переоцінку необхідності лікування вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови «Програми запобігання вагітності». Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до початку у них менархе.

Тест на вагітність

Перед початком терапії вальпроатом необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна розпочинати жінкам із репродуктивним потенціалом, у яких не було отримано негативного результату тесту на вагітність з використанням плазми крові, підтвердженого медичним працівником, щоб виключити непередбачене застосування препарату у період вагітності.

Контрацепція

Жінки з репродуктивним потенціалом, яким призначено вальпроат, повинні використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатом. Цим пацієнткам необхідно надати вичерпну інформацію з питань запобігання вагітності та направити їх для консультації з питань контрацепції, якщо вони не використовують ефективні методи контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний засіб контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, таку як внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповнювальні засоби контрацепції, один з яких має бути бар'єрним. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини із залученням пацієнтки до обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки відзначається аменорея, вона має виконувати усі рекомендації щодо ефективної контрацепції.

Естрогенвмісні препарати

Одночасне застосування вальпроату з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенвмісними гормональними контрацептивами, потенційно може зменшити ефективність вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарі, які призначають цей препарат, мають здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль судом) на початку застосування естрогенвмісних препаратів або у разі їхньої відміни.

Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.

Щорічний перегляд лікування спеціалістом

Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати та заповнити «Щорічну форму інформування про ризики для пацієнтів жіночої статі» з пацієнтом та/або особою, яка її доглядає, на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування і впевнитися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію.

Планування вагітності

Якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст з ведення епілепсії повинен виконати переоцінку лікування вальпроатом та розглянути можливість застосування альтернативних засобів лікування. Необхідно вжити усіх можливих заходів, щоб перевести пацієнтку на прийнятні альтернативні засоби лікування до зачаття дитини та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткові консультації щодо ризиків, пов'язаних з вальпроатом, для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття інформованого рішення щодо планування сім'ї.

Вагітність

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування.

Вагітних пацієнток, які отримували вальпроат у період вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо застосування препарату у період вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Провізор повинен переконатися, що:

- при кожному відпуску вальпроату пацієнтці надається «Картка пацієнта» і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію;
- пацієнткам рекомендується не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у разі запланованої або ймовірної вагітності.

Навчальні матеріали

Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам з питань уникнення застосування вальпроату у період вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали для звернення додаткової уваги на застереження щодо тератогенності (здатності спричиняти

вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності спричиняти порушення розвитку нервової системи) вальпроату та для ознайомлення з інструкціями щодо застосування вальпроату жінкам із репродуктивним потенціалом та з детальною інформацією про вимоги «Програми запобігання вагітності». «Посібник для пацієнтів жіночої статі» та «Картка пацієнта» мають бути видані усім жінкам із репродуктивним потенціалом, які застосовують вальпроат.

Необхідно обговорювати та належним чином заповнювати «Щорічну форму інформування про ризики для пацієнтів жіночої статі» з пацієнткою та/або особою, яка її доглядає на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді спеціалістом лікування вальпроатом.

Терапію вальпроатом слід продовжувати лише після повторної оцінки користі та ризиків лікування вальпроатом для пацієнтки спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії.

Застосування пацієнтам чоловічої статі

Усі пацієнти чоловічої статі та/або особи, які за ними доглядають, повинні бути поінформовані про потенційний ризик для дітей, народжених від чоловіків, які отримували вальпроати протягом

3 місяців до зачаття (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), про ризик безпліддя у чоловіків (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Застосування у період вагітності або годування груддю» і «Побічні реакції») та про наявні дані, що свідчать про тестикулярну токсичність у тварин, які зазнали впливу вальпроату, та невизначену клінічну значущість (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Ретроспективне обсерваційне дослідження вказує на підвищений ризик порушень нервово-психічного розвитку (ПНПР) у дітей, народжених від чоловіків, які приймали вальпроат протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дітьми, народженими від чоловіків, які приймали ламотриджин або леветирацетам (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарі повинні поінформувати пацієнтів-чоловіків про цей потенційний ризик (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») та обговорити необхідність розглянути можливість ефективної контрацепції, у тому числі для жінки-партнерки, під час застосування вальпроату та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування. Пацієнтам чоловічої статі не слід бути донором сперми під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування.

Пацієнти чоловічої статі, які отримують вальпроат, повинні регулярно оглядатися лікарем, який призначив лікування, щоб оцінити, чи залишається вальпроат найбільш підходящим лікуванням для пацієнта. Для пацієнтів чоловічої статі, які планують зачати дитину, слід розглянути та обговорити з ними відповідні альтернативні методи лікування. У кожному конкретному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини. У разі необхідності рекомендується звернутися за консультацією до спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії.

Для спеціалістів системи охорони здоров'я та пацієнтів-чоловіків доступні навчальні матеріали. Пацієнтам чоловічої статі, які застосовують вальпроат, слід надати «Посібник для пацієнтів чоловічої статі».

Пацієнти чоловічої статі віком до 55 років

На початку лікування вальпроатом спеціаліст повинен обговорити та заповнити «Форму інформування про ризики для пацієнтів чоловічої статі, які починають лікування вальпроатами» з пацієнтом та/або особою, яка за ним доглядає, щоб переконатися, що всі діти чоловічої статі та чоловіки віком до 55 років поінформовані про потенційний ризик для нащадків, а також про ризик безпліддя у чоловіків і дані про тестикулярну токсичність у тварин.

Посилення судом

Як і в разі застосування інших ПЕП, прийом вальпроату замість покращення стану може призводити до оборотного посилення частоти і тяжкості судом (у тому числі епілептичного статусу) або до появи нового типу судом. Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцидальні думки та поведінка

Повідомлялося про випадки виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які лікувалися ПЕП за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у процесі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике збільшення ризику появи суїцидальних думок та поведінки. Механізм даного ефекту невідомий, і доступні дотепер дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на тлі застосування вальпроату.

Тому слід спостерігати за станом пацієнта для своєчасного виявлення суїцидальних думок та поведінки і призначати належне лікування. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) потрібно попереджати, що у разі появи ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися за медичною допомогою.

Препарати групи карбапенемів

Одночасне застосування вальпроату та карбапенему не рекомендоване.

Запобіжні заходи

Аналіз крові

Перед початком терапії, оперативним втручанням, а також у разі появи спонтанних синців чи кровотечі рекомендовано проведення аналізу крові (кількість формених елементів крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова недостатність

У пацієнтів із нирковою недостатністю може виникнути потреба у зниженні дози. Оскільки моніторинг плазмових концентрацій може бути недостовірним, дозу слід регулювати відповідно до клінічної відповіді (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти із системним червоним вовчаком

Хоча імунні порушення рідко реєструються під час застосування вальпроату, необхідно зважувати потенційну користь та ризик від його застосування у пацієнтів із системним червоним вовчаком (див. розділ «Побічні реакції»).

Збільшення маси тіла

Вальпроат дуже часто спричиняє збільшення маси тіла, яке може бути помітним та прогресувати. Пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла на початку терапії та розробити відповідні стратегії для його мінімізації (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з цукровим діабетом

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

Крім того, слід бути обережними при лікуванні сиропом Вінітел® хворих на цукровий діабет, оскільки він містить 3,6 г сахарози на 5 мл.

Алкоголь

Під час лікування вальпроатом не слід вживати алкогольні напої.

Тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР) та ангіоневротичний набряк

При застосуванні вальпроату повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (ТШПР), такі як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), медикаментозна реакція з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), мультиформна еритема та ангіоневротичний набряк. При призначенні вальпроату лікарю слід поінформувати пацієнтів про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів та необхідність ретельного спостереження за їх розвитком. При появі ознак ТШПР або ангіоневротичного набряку необхідно провести негайне обстеження пацієнта та, у разі підтвердження цього діагнозу, лікування слід негайно припинити.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить сахарозу і сорбітол. У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб містить барвник Понсо 4R (E 124), натрію метилпарагідроксибензоат (E 219) та натрію пропілпарагідроксибензоат (E 217), які можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Цей лікарський засіб містить 29,3 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність та жінки з репродуктивним потенціалом

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано у таких ситуаціях:

- у період вагітності, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»);
- жінкам із репродуктивним потенціалом віком до 55 років, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування, а також при дотриманні умов «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Тератогенність та вплив на розвиток внаслідок внутрішньоутробного впливу

Ризик впливу вальпроатів на вагітність

У жінок застосування вальпроату у формі монотерапії або у складі політерапії асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. Доступні дані свідчать про те, що політерапія ПЕП, до якої належить вальпроат, асоціюється з підвищенням ризику вроджених вад розвитку порівняно з монотерапією вальпроатом.

Вальпроат проникає крізь плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людини (див. розділ «Фармакокінетика»).

У тварин тератогенний ефект було продемонстровано у мишей, щурів та кроликів (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Вроджені вади розвитку внаслідок внутрішньоутробного впливу

 Дані, отримані у результаті метааналізу, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що приблизно у 11 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом у період вагітності, були вроджені вади розвитку. Такий ризик найчастіших вад розвитку є вищим, ніж у загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %.

Ризик серйозних вроджених вад розвитку у дітей після внутрішньоутробного впливу політерапії ПЕП, включно із вальпроатом, вищий, ніж при політерапії ПЕП без вальпроату.

Цей ризик є дозозалежним при монотерапії вальпроатом, і наявні дані свідчать про те, що він є дозозалежним при політерапії вальпроатом. Однак не можна встановити порогову дозу, нижче якої ризик відсутній.

Наявні дані свідчать про підвищену частоту малих та значних вад розвитку. Найчастіше спостерігаються такі вади розвитку: дефекти розвитку нервової трубки, лицевий дизморфізм, розщелина верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, вади серця, порушення розвитку нирок та сечостатевої системи, дефекти розвитку кінцівок (у тому числі білатеральна аплазія променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

При внутрішньоутробній експозиції вальпроат також може спричиняти порушення слуху або глухоту через порушення розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) та/або прямого токсичного впливу на слухову функцію.

Описані випадки як одnobічної, так і двобічної глухоти або порушення слуху. У всіх описаних випадках про наслідки не повідомлялося.

Коли були отримані повідомлення про дані наслідки, більшість пацієнтів не одужали.

Внутрішньоутробний вплив вальпроатів може призвести до вад розвитку очей (включаючи колобоми, мікрофтальм), про які повідомлялося у поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

Порушення нервово-психічного розвитку внаслідок внутрішньоутробного впливу

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може мати несприятливий вплив на розумовий та фізичний розвиток дітей, які зазнали його впливу. Ризик

розладів нервової системи, які можуть призвести до стійкої втрати працездатності (включно з аутизмом), ймовірно, є дозозалежним при застосуванні вальпроату як монотерапії, проте встановити на основі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

При застосуванні вальпроату у політерапії з іншими ПЕП у період вагітності ризику розвитку нервово-психічних розладів, які можуть призвести до стійкої непрацездатності у дітей, також значно підвищувалися порівняно з такими у дітей із загальної популяції або народжених від жінок з епілепсією, які не отримували лікування.

Точний період вагітності, під час якого існує ризик виникнення цих ефектів, не визначений, тому можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які зазнали впливу монотерапії вальпроатом у період внутрішньоутробного розвитку, показали, що приблизно у 30–40 % випадків виникали різні прояви уповільнення розвитку у вигляді затримки мовлення, ходи, зниження інтелектуальних здібностей, недостатні мовні навички (мовлення та розуміння мови) та проблеми з пам'яттю.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначали у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавалися впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавалися впливу інших ПЕП у період вагітності, хоча роль факторів, пов'язаних з інтелектуальною недостатністю, не може бути виключена. Є докази того, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавалися впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

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

Наявні дані популяційного дослідження демонструють, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавалися впливу вальпроату, існує більший ризик розвитку дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) (приблизно у 1,5 раза) порівняно з неекспонованою у дослідженні популяцією.

Народження дітей зі зниженою масою тіла, відповідно до гестаційного віку, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату

Внутрішньоутробний вплив вальпроату може призвести до народження дітей зі зниженою масою тіла відповідно до гестаційного віку. У доклінічних дослідженнях було продемонстровано дозозалежне зниження маси плода у тварин, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату, порівняно з тваринами, які його не зазнавали (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Епідеміологічні дослідження показали зниження середньої маси тіла новонародженого та вищий ризик народження з низькою масою тіла (<2500 грамів) або малою для гестаційного віку масою тіла (визначається як маса тіла дитини при народженні менше 10-го перцентилу для гестаційного віку, стратифікована за статтю) у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату, порівняно з дітьми, які не піддавалися його впливу або зазнавали впливу ламотриджину.

Наявні дані щодо людей не дозволяють зробити висновок про можливий дозозалежний ефект.

Діти жіночої статі та жінки із репродуктивним потенціалом віком до 55 років (див. вище та розділ «Особливості застосування»)

Естрогенвмісні препарати

Лікарські засоби, що містять естрогени, у тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви, можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, призводить до зниження плазмового рівня вальпроату та потенційно може зменшити його ефективність (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Якщо жінка планує вагітність

Якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст, який має досвід лікування епілепсії, повинен переоцінити терапію вальпроатами та розглянути альтернативні варіанти лікування. Слід докласти всіх зусиль для переходу на відповідне альтернативне лікування до зачаття та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткову консультацію щодо ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення щодо планування сім'ї.

Вагітні жінки

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано у період вагітності, за винятком випадків, коли не існує відповідного альтернативного лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Якщо жінка, яка застосовує вальпроат, завагітніла, необхідно негайно направити її до спеціаліста, щоб розглянути альтернативні варіанти лікування.

У період вагітності тоніко-клонічні напади та епілептичний статус з гіпоксією у жінки можуть супроводжуватися особливим ризиком летального наслідку матері та плода.

Якщо, у виняткових обставинах, незважаючи на відомі ризики, застосування вальпроату у період вагітності та після ретельного розгляду можливості альтернативного лікування вагітна жінка має отримувати вальпроат для лікування епілепсії, рекомендовано:

- застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня;
- використовувати лікарську форму з пролонгованою дією, що може бути більш прийнятним, порівняно з іншими лікарськими формами, для уникнення високих пікових плазмових концентрацій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Усіх пацієнток, які отримували вальпроат у період вагітності, та їхніх партнерів необхідно негайно направити до спеціаліста, що має досвід пренатальної медицини, для оцінки та консультування щодо виявленої вагітності. Необхідно провести спеціалізований пренатальний скринінг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода або інших вад розвитку. Прийом препаратів фолієвої кислоти до настання вагітності може зменшити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які є частими при усіх вагітностях. Однак наявні дані не дозволяють стверджувати, що це запобігає вродженим дефектам або вадам розвитку внаслідок експозиції вальпроату.

Ризик для новонароджених

- Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому у новонароджених, чиї матері приймали вальпроат у період вагітності. Цей геморагічний синдром пов'язаний із тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомляли 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 одразу після пологів потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену у плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові.

- Повідомлялося про випадки гіпоглікемії у новонароджених, матері яких приймали вальпроат у

III триместрі вагітності.

- Повідомлялося про випадки гіпотиреозу у новонароджених, матері яких у період вагітності приймали вальпроат.

- У новонароджених, матері яких приймали вальпроат у III триместрі вагітності, може розвинути синдром відміни (зокрема у вигляді нервового збудження, дратівливості, підвищеної збудливості, нервозності, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Особи чоловічої статі та потенційний ризик порушень нервово-психічного розвитку у дітей, батько яких отримував вальпроати протягом 3 місяців перед зачаттям.

Ретроспективне обсерваційне дослідження, проведене в трьох країнах Північної Європи, свідчить про підвищений ризик порушень нервово-психічного розвитку (ПНПР) у дітей (віком від 0 до 11 років), народжених від чоловіків, які отримували вальпроати у вигляді монотерапії протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дітьми, народженими від чоловіків, які отримували ламотриджин або леветирацетам як монотерапію, з об'єднаним скоригованим коефіцієнтом ризику (HR) 1,50 (95 % CI: 1,09–2,07). Скоригований кумулятивний ризик ПНПР коливався від 4,0 % до 5,6 % у групі вальпроатів порівняно з 2,3 % до 3,2 % у групі комбінованої терапії ламотриджином / леветирацетамом. Дослідження було недостатньо великим, щоб дослідити взаємозв'язок із конкретними підтипами ПНПР, а обмеження дослідження включали потенційну плутанину за показаннями та відмінності у тривалості спостереження між групами впливу. Середній час спостереження за дітьми в групі вальпроатів становив від 5,0 до 9,2 року порівняно з 4,8 і 6,6 року для дітей у групі ламотриджину / леветирацетаму. Загалом підвищений ризик ПНПР у дітей, батько яких приймав вальпроати протягом 3 місяців перед зачаттям, можливий, однак причинно-наслідковий зв'язок вальпроатів не підтверджений. Крім того, в дослідженні не оцінювали ризик ПНПР у дітей, народжених від чоловіків, які припинили прийом вальпроатів більш ніж за 3 місяці до зачаття (тобто уможливили новий сперматогенез без впливу вальпроатів).

Лікарі повинні поінформувати пацієнтів-чоловіків про цей потенційний ризик та обговорити необхідність розглянути питання про ефективну контрацепцію, у тому числі для жінки-партнерки, під час застосування вальпроатів та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам чоловічої статі не слід здавати сперму під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування.

Пацієнти чоловічої статі, які отримують вальпроати, повинні регулярно оглядатися лікарем, який їх призначив, щоб оцінити, чи є вальпроати найбільш підходящим лікуванням для пацієнта. Для пацієнтів чоловічої статі, які планують зачати дитину, слід розглянути та обговорити з ними відповідні альтернативні методи лікування. У кожному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини. Рекомендується у разі необхідності звернутися за порадою до спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії.

Період годування груддю

Вальпроат екскретується у грудне молоко людини у 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»).

Необхідно прийняти рішення про припинення грудного годування або про припинення / утримання від терапії вальпроатом з урахуванням користі від грудного годування для дитини та користі терапії для жінки.

Фертильність

Повідомлялося про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівня тестостерону у жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до зниження фертильності у чоловіків (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Порушення фертильності у деяких випадках є оборотним щонайменше через 3 місяці після припинення лікування. Обмежена кількість повідомлень про випадки свідчать про те, що зниження дози може покращити функцію фертильності. Однак у деяких випадках відновлення фертильності у чоловіків було невідомим.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Застосування вальпроату може забезпечити достатній контроль судомних нападів, щоб пацієнт міг отримати водійське посвідчення.

Пацієнтів слід попередити про ризик виникнення транзиторної сонливості, особливо у випадках комбінованої протиепілептичної терапії або у разі сумісного застосування лікарського засобу з бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози

Сироп Вінітел® призначений для перорального прийому.

Добова доза залежить від віку та маси тіла. Лікарський засіб можна давати 2 рази на добу.

Дозування

Дорослі

Початкова доза становить 600 мг на добу з поступовим збільшенням на 200 мг із триденними інтервалами до досягнення контролю над судомами. Зазвичай контроль досягається у межах дозування 1000–2000 мг на добу, тобто 20–30 мг/кг/добу. Якщо у цьому діапазоні не вдалося досягнути належного контролю, дозу може бути додатково збільшено до 2500 мг на добу.

Спеціальні популяції

Педіатрична популяція

Діти з масою тіла більше 20 кг

Початкова доза повинна становити 400 мг на добу (незалежно від маси тіла) з поступовим її збільшенням до досягнення контролю над судомами. Зазвичай контроль досягається у межах дозування 20–30 мг/кг/добу. Якщо у цьому діапазоні не вдалося досягнути належного контролю, дозу може бути додатково збільшено до 35 мг/кг/добу. При застосуванні дози вище 40 мг/кг/добу необхідно проводити контроль показників загального та біохімічного аналізу крові.

Діти з масою тіла менше 20 кг

Добова доза становить 20 мг/кг. У тяжких випадках дозу може бути збільшено, але лише для пацієнтів, у яких можливо контролювати рівень вальпроєвої кислоти у плазмі крові. У разі застосування дози вище 40 мг/кг/добу необхідно проводити контроль показників загального та біохімічного аналізу крові.

Пацієнти літнього віку

Хоча у пацієнтів літнього віку фармакокінетика вальпроату модифікована, це має обмежене клінічне значення і дозування повинно визначатися ступенем контролю судом. Також у пацієнтів літнього віку збільшується об'єм розподілу, та внаслідок зменшення зв'язування препарату з плазмовим альбуміном частка вільної фракції вальпроату збільшується. Це може впливати на клінічну інтерпретацію рівнів вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не рекомендовано сумісне застосування саліцилатів та вальпроату, оскільки вони мають однаковий метаболічний шлях (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів, під час лікування яких застосовувалася вальпроєва кислота, спостерігались випадки порушення функції печінки, включаючи печінкову недостатність, що призводила до летальних наслідків (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Застосування саліцилатів не рекомендовано дітям віком до 16 років. Зокрема, сумісне застосування саліцилатів з вальпроатом у дітей віком до 3 років підвищує ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти жіночої статі та жінки із репродуктивним потенціалом віком до 55 років

Жінкам віком до 55 років не слід розпочинати лікування вальпроатом, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування вальпроатом повинно контролюватися спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії. Вальпроат не слід призначати дівчаткам і жінкам із репродуктивним потенціалом віком до 55 років, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Якщо це можливо, дівчаток та жінок із репродуктивним потенціалом віком до 55 років слід перевести на інше лікування, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування. Для тих, хто продовжує приймати вальпроат, переваги та ризики лікування вальпроатом необхідно ретельно зважувати під час регулярних переглядів лікування, щонайменше раз на рік (див. розділ «Особливості застосування»).

Вальпроат слід призначати та відпускати відповідно до вимог «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Вальпроат бажано призначати як монотерапію та застосовувати мінімальні ефективні дози, за можливості – у вигляді препарату з пролонгованим вивільненням. Добову дозу слід розподілити щонайменше на два прийоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Чоловіки

Рекомендується, щоб лікування лікарським засобом Вінітел® ініціював і контролював спеціаліст, який має досвід лікування епілепсії (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти чоловічої статі віком до 55 років

Не можна розпочинати лікування вальпроатом у дітей чоловічої статі або чоловіків віком до 55 років, за винятком випадків, коли два спеціалісти, незалежно один від одного, вважають і документально підтверджують, що немає іншого ефективного або переносимого лікування, або ризик безпліддя чи потенційний ризик тестикулярної токсичності не застосовні (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спеціаліст повинен обговорити та заповнити «Форму інформування про ризики для пацієнтів чоловічої статі, які починають лікування вальпроатами» з пацієнтом та/або особою, яка за ним доглядає, щоб переконатися, що всі діти чоловічої статі та чоловіки віком до 55 років поінформовані про ризик безпліддя у чоловіків (див. розділи «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції») та про наявні дані, які свідчать про тестикулярну токсичність у тварин, які зазнали впливу вальпроату, та невизначену клінічну значущість цих даних (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

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

У разі початку терапії вальпроатом у пацієнтів, які вже приймають інші ПЕП, дозу останніх необхідно повільно зменшувати. Починати терапію вальпроатом слід поступово, при цьому цільової дози необхідно досягнути приблизно через 2 тижні. У деяких випадках при застосуванні вальпроату сумісно з протиепілептичними препаратами, які є індукторами печінкових ферментів (наприклад, фенітоїн, фенobarбітал та карбамазепін), може виникнути необхідність у підвищенні дози на

5–10 мг/кг/добу. Після відміни відомих індукторів печінкових ферментів необхідно підтримувати належний контроль судом за допомогою нижчої дози вальпроату. При одночасному застосуванні з барбітуратами, зокрема, якщо спостерігається седація (особливо у дітей), дозування барбітуратів слід зменшити.

Оптимальне дозування визначається в основному контролем судом, а рутинне вимірювання рівня вальпроату у плазмі крові є непотрібним. Однак метод вимірювання рівня вальпроату у плазмі крові доступний і може бути корисним у випадках неналежного контролю судом або підозри на побічні реакції (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Препарат дозволений для застосування у педіатричній практиці.

Передозування

Симптоми

Повідомлялося про випадкове та навмисне передозування вальпроатом.

При передозуванні, при якому плазмові концентрації вальпроату вищі за максимальний терапевтичний рівень у 5–6 разів, малоімовірно виникнення інших симптомів, крім нудоти, блювання та запаморочення.

Клінічна картина гострого масивного передозування, при якому плазмові концентрації вальпроату у 10–20 разів перевищують максимальний терапевтичний рівень, зазвичай включає пригнічення ЦНС або кому з м'язовою гіпотонією, гіпореклексією, міозом, порушенням функції дихання, метаболічним ацидозом, гіпотензією та судинним колапсом / шоком. Загалом прогноз такого передозування сприятливий. Однак відомі декілька випадків з летальним наслідком після масивного передозування. Слід зазначити, що симптоми передозування можуть бути різними. Повідомлялося про виникнення судом при дуже високому рівні вальпроату у плазмі крові (див. також розділ «Фармакокінетика»). Описано декілька випадків розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком мозку.

Наявність натрію у складі препарату може спричинити гіпернатріємію у разі передозування.

Лікування

Лікування передозування у стаціонарі має бути симптоматичним: промивання шлунка, кардіо-

респіраторний моніторинг. У період до 10–12 годин після передозування вальпроату ефективним є промивання шлунка. У разі передозування вальпроатом, що призводить до гіперамоніємії, карнітин можна вводити внутрішньовенно, щоб спробувати нормалізувати рівень аміаку.

Є дані про успішне застосування налоксону, іноді у поєднанні з активованим вугіллем перорально.

У разі масивного передозування необхідно застосовувати процедури гемодіалізу та гемоперфузії.

Побічні реакції

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

Вроджені вади та порушення розвитку (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

Гепатобіліарні порушення

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

Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, у тому числі печінкову недостатність, яка іноді призводила до летального наслідку (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»). Часто має місце транзиторне підвищення активності печінкових ферментів, особливо на початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (переважно гіперплазія ясен), стоматит, біль у шлунку, діарея.

Вищезазначені побічні реакції часто спостерігаються на початку лікування та зазвичай минають через кілька днів без необхідності відмінити препарат. Зазвичай ці проблеми можна нівелювати, приймаючи лікарський засіб разом з їжею або після неї.

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади, ступор*, сонливість, судоми*, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм.

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

Рідко: оборотна деменція, пов'язана з оборотною церебральною атрофією, когнітивні розлади.

Повідомлялося про випадки седації, зазвичай при сумісному застосуванні вальпроату з іншими ПЕП. У разі монотерапії вальпроатом випадки седації реєструвалися дуже рідко, на ранніх стадіях лікування, та мали тимчасовий характер.

*Повідомлялося про рідкісні випадки летаргії, що могла прогресувати до ступору, який іноді супроводжувався галюцинаціями або судомами. Дуже рідко спостерігались енцефалопатія та кома. Ці випадки часто були пов'язані із занадто високою початковою дозою, занадто швидким збільшенням дози або внаслідок комбінованого лікування ПЕП (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату). Зазвичай ці прояви зникають після відміни вальпроату або зменшення його дози.

Також можливий розвиток підвищеної настороженості. Зазвичай дане явище є корисним, проте періодично повідомлялося про випадки агресії, гіперактивності та розладів поведінки.

З боку психіки

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

Рідко: розлади поведінки, психомоторна гіперактивність, труднощі з навчанням.

Метаболічні та аліментарні розлади

Часто: гіпонатріємія, збільшення маси тіла*.

*Збільшення маси тіла необхідно ретельно контролювати, оскільки це є фактором ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: гіперамоніємія* (див. розділ «Особливості застосування»), ожиріння.

* Поодинокі випадки ізольованої та помірної гіперамоніємії без змін у результатах тестів з оцінки функції печінки. Зазвичай ці зміни носять транзиторний характер і не вимагають припинення лікування. Однак вони можуть проявлятися клінічно у вигляді блювання, атаксії та прогресування помутніння свідомості. У разі виникнення вищевказаних симптомів необхідно припинити прийом вальпроату.

Повідомлялося також про випадки гіперамоніємії, яка супроводжувалася неврологічними симптомами. У такому випадку слід розглянути необхідність проведення додаткових обстежень (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

З боку ендокринної системи

Нечасто: синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ), гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогенна алопеція та/або підвищення рівня андрогенних гормонів).

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

З боку крові та лімфатичної системи

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

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку, включаючи чисту еритроцитарну аплазію, агранулоцитоз, макроцитарну анемію, макроцитоз.

Після відміни препарату картина крові нормалізувалася.

Повідомлялося про окремі випадки зниження рівня фібриногену у крові та/або збільшення протромбінового часу, зазвичай без супутніх клінічних ознак, особливо у разі лікування високими дозами вальпроату, який інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів. Поява спонтанних синців або кровотечі є показанням до відміни препарату та додаткового обстеження (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: гіперчутливість, транзиторна та/або дозозалежна алопеція (втрата волосся), ураження нігтів та нігтьового ложа. Відростання зазвичай починається протягом півроку, хоча волосся може стати більш кучерявим, ніж раніше.

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, ураження волосся (наприклад, незвичайна текстура, зміна кольору, ненормальний ріст волосся).

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

Невідомо: гіперпігментація.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: синдром полікістозних яєчників, чоловіче безпліддя (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Дуже рідко: гінекомастія.

-

-

З боку судин

Часто: кровотеча (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Нечасто: васкуліт.

З боку органів зору

Рідко: диплопія.

З боку органів слуху

Часто: глухота (причинно-наслідкові зв'язки не встановлені).

З боку нирок та сечовивідного тракту

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, тубулоінтерстиціальний нефрит, оборотний синдром Фанконі (дисфункція проксимальних ниркових канальців, що спричиняє глюкозурію, аміноацидурію, фосфатурію та урикозурію), пов'язаний із терапією вальпроатом, але механізм виникнення дотепер не з'ясований.

Загальні розлади

Нечасто: гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісток, остеопенія, остеопороз та переломи у пацієнтів, які тривалий час отримували терапію вальпроатом. Механізм впливу вальпроату на метаболізм кісткової тканини не визначений.

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

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: плевральний випіт (еозинофільний).

Результати досліджень

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

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

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Невідомо: набута аномалія Пельгера-Хюета.

Діти

Профіль безпеки вальпроату у педіатричній популяції можна порівняти з таким у дорослих, але деякі побічні реакції є більш серйозними або в основному спостерігаються у педіатричній популяції. Існує особливий ризик тяжкого ураження печінки у немовлят і дітей раннього віку, особливо віком до 3 років. Маленькі діти також мають особливий ризик розвитку панкреатиту. Ці ризики зменшуються зі збільшенням віку (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади, такі як агресія, збудження, порушення уваги, аномальна поведінка, психомоторна гіперактивність та порушення здатності до навчання, в основному спостерігаються у

педіатричної популяції. На основі обмеженої кількості постмаркетингових випадків синдром Фанконі, енурез і гіперплазія ясен у дітей реєструвалися частіше, ніж у дорослих пацієнтів.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про всі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 200 мл у скляному флаконі з кришкою з контролем першого відкриття. Кожен флакон у картонній упаковці разом зі шприцом-дозатором об'ємом 5 мл та адаптером для шприца.

По 200 мл у скляному флаконі з кришкою, недоступною для відкриття дітьми. Кожен флакон у картонній упаковці разом зі шприцом-дозатором об'ємом 5 мл та адаптером для шприца.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.