ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛЬПРОКОМ 500 хроно

(VALPROCOM 500 chrono)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

1 таблетка препарату Вальпроком 500 Хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку);

допоміжні речовини: етилцелюлоза, амонійно-метакрилатний сополімер (тип В), кремнію діоксид колоїдний безводний, покриття для нанесення оболонки (гіпромелоза, гліцерин, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А), поліакрилатна дисперсія, поліетиленгліколь 1500, тальк).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою з одного боку, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот.

Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

В експериментальних і клінічних дослідженнях було виявлено 2 механізми протисудомної 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 гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

В ході фармакологічних досліджень на тваринах було показано, що вальпроат натрію має протисудомні властивості на різних моделях експериментальної епілепсії (з генералізованими та фокальними судомами). Аналогічно в ході досліджень було показано, що вальпроат натрію чинить протиепілептичну дію при різних формах епілепсії у людини.

Імовірно, ця дія базується на ГАМК-ергічній (опосередкованій гамма-аміномасляною кислотою) активності, яка попереджає або обмежує дифузію розрядів. Активною формою вальпроату натрію, яка застосовується внутрішньовенно або перорально, є вальпроєва кислота.

У ході деяких досліджень *in vitro* було помічено, що вальпроат натрію може стимулювати реплікацію ВІЛ-1, однак цей ефект є слабким і в більшості досліджень не був відтворюваним. Клінічні наслідки такого ефекту для пацієнтів, інфікованих вірусом ВІЛ-1, не відомі.

При застосуванні вальпроату натрію пацієнтам, інфікованим вірусом ВІЛ-1, слід брати до уваги цю інформацію для правильної інтерпретації результатів аналізу вірусного навантаження. Вальпроат зменшує тривалість проміжних фаз сну з одночасним збільшенням фази повільного сну.

Фармакокінетика.

Різні фармакокінетичні дослідження, проведені із застосуванням вальпроату, показали такі результати.

Після перорального прийому препарату його біодоступність у плазмі крові наближається до 100 %. Препарат Вальпроком 500 Хроно наявний в плазмі крові у вигляді вальпроєвої кислоти.

Абсорбція препарату Вальпроком 500 Хроно з пролонгованим вивільненням у шлунково-кишковому тракті настає одразу і продовжується, маючи рівномірний і подовжений характер. Завдяки цьому досягається відсутність піків плазмової концентрації діючої речовини і краще підтримання терапевтичних концентрацій вальпроєвої кислоти в часі.

Розподіл.

Об’єм розподілу вальпроєвої кислоти переважно обмежений кров’ю та позаклітинною рідиною, що швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та тканини головного мозку.

Вальпроат проникає через плацентарний бар’єр як у тварин, так і в людей (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У тварин вальпроат проникає через плацентарний бар’єр у такому ж обсязі, як і в людини.

У декількох публікаціях оцінювалася концентрація вальпроату в пуповинній крові новонароджених під час пологів у людей: концентрація вальпроату в сироватці пуповинної крові була однаковою або дещо перевищувала таку в сироватці крові матері.

Період напіввиведення становить 15–17 годин.

Зв’язування з білками крові відбувається в основному з альбуміном і є дозозалежним та насичуваним. При загальній концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові 40–100 мг/л частка її вільної фракції становить зазвичай 6–15 %. У пацієнтів з нирковою недостатністю існує тенденція до збільшення частки незв’язаної фракції через зниження рівнів альбуміну, а отже, і кількості наявних місць зв’язування.

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

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

Вальпроат натрію проникає через плацентарний бар’єр. Вальпроєва кислота проникає у грудне молоко (1–10 % від загальної концентрації в сироватці крові) жінок, які отримували лікарський засіб Вальпроком 500 Хроно у період лактації.

Максимальна концентрація у плазмі крові за умови застосування натще досягається в середньому через 5–7 годин після застосування препарату. Ці часові інтервали можуть збільшуватися на 2–4 години, якщо препарат приймати під час вживання їжі.

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

Мінімальна концентрація вальпроату в сироватці крові, необхідна для терапевтичного ефекту, зазвичай становить 40–50 мг/л. Терапевтична плазмова концентрація вальпроєвої кислоти зазвичай знаходиться в діапазоні 40–100 мг/л (278–694 мкмоль/л). У разі необхідності досягнення більш високої концентрації потрібно зважити очікувану користь та ймовірність розвитку побічних ефектів, особливо дозозалежних. Якщо загальна плазмова концентрація вальпроєвої кислоти утримується на рівні вище 150 мг/л (1040 мкмоль/л), то добову дозу препарату слід зменшити.

Метаболізм.

Метаболізм препарату Вальпроком 500 Хроно переважно відбувається у печінці. Основними метаболічними шляхами є глюкуронізація та бета-окиснення. На відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, вальпроат натрію не прискорює ані власне розщеплення, ані розщеплення інших речовин, таких як естроген та прогестерон. Ця властивість вказує на те, що він не індукує ферменти, що входять до метаболічної системи цитохрому Р 450.

Існує більше 10 відомих метаболітів, окремі з яких продемонстрували протисудомні властивості під час досліджень на тваринах. Основним шляхом метаболізму вальпроату є глюкуронування (приблизно 40 %), яке відбувається переважно за участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7. Наявна ентерогепатична циркуляція.

Виведення.

При постійному застосуванні вальпроєвої кислоти її середній період напіввиведення з плазми крові у дорослих становить 10,6 години (хоча він може бути в діапазоні від 5 до 20 годин), через що добову дозу необхідно розділяти на два прийоми. Препарат виводиться переважно нирками після метаболізму шляхом кон’югації з глюкуроновою кислотою та бета-окислення: 70 % − у формі глюкуроніду та ± 7 % − у вигляді незміненої вальпроєвої кислоти. Залишки речовини виводяться через дихальні шляхи та з калом. Період напіввиведення у недоношених

новонароджених значно збільшується, досягаючи 30–70 годин залежно від ступеня недоношеності (тоді як у доношених новонароджених та немовлят упродовж першого місяця життя він становить 20–30 годин), але пізніше поступово досягає показників, характерних для дітей та дорослих, тобто 8–22 години із середнім показником 12 годин.

Молекула вальпроату піддається діалізу, але гемодіаліз ефективний тільки стосовно вільної фракції вальпроату в крові (приблизно 10 %). Вальпроат не індукує 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-прогестагенові засоби та пероральні антикоагулянти.

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

Кінетика в окремих груп пацієнтів.

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

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

У порівнянні з гастрорезистентною формою вальпроату ця лікарська форма пролонгованої дії в еквівалентних дозах демонструє такі характеристики:

• відсутність затримки абсорбції;

• більш тривала абсорбція;

• ідентична біодоступність;

• нижчі загальна максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) і концентрація вільної фракції у плазмі крові (C_{max} приблизно на 25 % нижча з відносно стабільним плато через 4–14 годин після прийому препарату); цей ефект «згладжування піка» забезпечує більш стабільні і більш рівномірно розподілені у 24-годинному проміжку часу концентрації вальпроєвої кислоти: при прийомі препарату двічі на добу в одній і тій самій дозі вираженість коливань плазмових концентрацій знижується удвічі;

• більш лінійна кореляція між дозою та загальною концентрацією у плазмі крові і концентрацією вільної фракції у плазмі крові.

Діти. У дітей з 10-річного віку кліренс вальпроату подібний до такого у дорослих. У пацієнтів віком до 10 років системний кліренс вальпроату змінюється з віком.

У новонароджених та немовлят віком до 2 місяців кліренс вальпроату знижений порівняно з кліренсом у дорослих і є найнижчим одразу після народження. За даними медичної літератури, період напіввиведення вальпроату у немовлят віком до 2 місяців є дуже варіабельним — від 1 до 67 годин.

У дітей віком від 2 до 10 років кліренс вальпроату на 50 % вищий, ніж у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки.

Дослідження на тваринах показали, що вплив вальпроату *in utero* призводить до фізичних та функціональних порушень слухової системи щурів та мишей.

In vitro вальпроат не мав мутагенного впливу на бактерії або зразки лімфоми мишей і не викликав 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 викликав 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.

У доклінічних даних традиційних досліджень канцерогенності не було виявлено особливого ризику для людини.

Репродуктивна токсичність

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

Повідомлялося про порушення поведінки у потомства мишей та щурів в першому поколінні в результаті внутрішньоутробного впливу вальпроату. У мишей також спостерігались певні поведінкові зміни у 2-му та 3-му поколіннях, хоча і менш виражені у 3-му поколінні, після гострого внутрішньоутробного впливу на перше покоління тератогенними дозами вальпроату. Основні механізми та клінічна значимість цих результатів невідомі.

Відомо, що у дослідженнях токсичності при повторному введенні вальпроату повідомлялося про дегенерацію/атрофію яєчок або аномалії сперматогенезу та про зниження маси яєчок у дорослих щурів і собак після перорального прийому в дозах 1250 мг/кг/добу та 150 мг/кг/добу відповідно.

Фертильність. У дослідженнях субхронічної та хронічної токсичності при повторному введенні повідомлялося про дегенерацію/атрофію яєчок або аномалії сперматогенезу та зниження маси яєчок у дорослих щурів і собак після перорального прийому в дозах 400 мг/кг/добу і 150 мг/кг/добу відповідно, однак не спостерігалося несприятливого впливу на яєчка при дозах 270 мг/кг/добу у дорослих щурів та 90 мг/кг/добу у дорослих собак. У дослідженні фертильності на щурах вальпроат у дозах до 350 мг/кг/добу не впливав на репродуктивну функцію самців. Після застосування максимальних переносних доз (до 90 мг/кг/добу) впливу на чоловічі репродуктивні органи не відзначено. Зменшення маси яєчок спостерігалося лише при дозах із сильною токсичністю (від 240 мг/кг/добу внутрішньочеревно або внутрішньовенно) без

пов’язаних гістопатологічних змін. Результат чутливості яєчок до впливу вальпроатів для педіатричної популяції щурів невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Основним показанням до застосування лікарського засобу Вальпроком 500 Хроно, бажано як монотерапії, є первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади / абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією або без неї, фотосенситивні форми епілепсії.

Також лікарський засіб Вальпроком 500 Хроно як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами є ефективним при таких захворюваннях:

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

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

- змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).

Для лікування епізодів манії, асоційованих із біполярними афективними розладами, у дорослих пацієнтів, якщо існують протипоказання до застосування або непереносність літію.

Для профілактики рецидивів дистимічних епізодів у дорослих пацієнтів із біполярними розладами, у яких при лікуванні епізодів манії є терапевтична відповідь на застосування вальпроату.

Протипоказання.

Лікування епілепсії

Протипоказано застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування і пацієнтка детально поінформована про ризики (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування та профілактика біполярних розладів

Протипоказано застосовувати вагітним жінкам (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або

годування груддю»).

Всі показання

Підвищена чутливість до вальпроату, вальпроату семінатрію, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Печінкова порфірія.

Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в гені, що кодує мітохондріальний фермент полімеразу гамма, наприклад із синдромом Альперса — Гуттенлохера, дітям віком до двох років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Відомий системний первинний дефіцит карнітину з некоректованою гіпокарнітинемією (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Звіробій. Ризик зниження плазмових концентрацій і зменшення ефективності протиепілептичного засобу.

Нерекомендовані комбінації.

Ламотриджин. Підвищений ризик серйозних шкірних реакцій (синдром Лаєлла). Крім того, можливе збільшення плазмових концентрацій ламотриджину (зниження його печінкового метаболізму вальпроатом натрію).

Якщо не можна уникнути одночасного застосування цих препаратів, потрібно здійснювати ретельний клінічний контроль за станом пацієнта.

Пенеми (карбапенеми). Ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів, нижчих порога виявлення.

Одночасне застосування вальпроєвої кислоти та карбапенемів призводило до зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові приблизно на 60–100 % протягом близько двох днів. Через швидкий початок таких змін і ступінь зниження концентрації в плазмі крові слід уникати її одночасного застосування з карбапенемами пацієнтам, стан яких стабілізований вальпроєвою кислотою, і за якими неможливо спостерігати (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, які вимагають особливих запобіжних заходів при застосуванні.

Клозапін. Одночасне лікування вальпроатами і клозапіном може підвищувати ризик розвитку нейтропенії та міокардиту, спричиненого клозапіном. У разі необхідності одночасного застосування вальпроату і клозапіну потрібен відповідний ретельний моніторинг стану пацієнта.

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

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

Карбамазепін. Можливе збільшення плазмових концентрацій активного метаболіту карбамазепіну з ознаками передозування. Крім того, зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти через посилення її печінкового метаболізму карбамазепіном. Показаний клінічний нагляд, визначення концентрацій препарату в плазмі крові та коригування дози обох антиконвульсантів.

Фелбамат. Можливе збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти в сироватці крові з ризиком передозування. На фоні терапії фелбаматом та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози вальпроату.

Естрогенвмісні препарати, в тому числі гормональні контрацептиви, що містять естрогени. Естрогени є індукторами ізоформ УДФ-глюкуронілтрансферази (УГТ), які беруть участь у глюкуронуванні вальпроату та можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, у свою чергу призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість моніторування рівнів вальпроату в сироватці крові. Навпаки, вальпроат не спричиняє індукції ферментів; як наслідок, вальпроат не знижує ефективності естроген-прогестагенових гормональних контрацептивів у жінок.

Метамізол. При проведенні протиепілептичної терапії, метамізол може знижувати концентрації вальпроату в сироватці крові при їх одночасному застосуванні, що може призвести до потенційного зниження клінічної ефективності вальпроату.

Необхідно здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль судом або настрою) та у разі потреби, розглянути можливість моніторингу концентрації вальпроату в сироватці крові при його одночасному застосуванні з метамізолом.

Метотрексат. У деяких звітах описано значне зниження рівня вальпроату в сироватці після введення метотрексату з появою судом. Лікарі, які призначають препарат, повинні контролювати клінічну реакцію (контроль судом або контроль настрою) і розглядати можливість моніторингу рівнів вальпроату в сироватці, якщо це необхідно.

Німодипін (перорально та, як екстраполяція, парентерально). Ризик збільшення концентрацій німодипіну у плазмі крові на 50%. З огляду на це необхідно знизити дозу німодипіну пацієнтам з артеріальною гіпотензією.

Фенобарбітал і, як екстраполяція, примідон. Можливе посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Фенітоїн і, як екстраполяція, фосфенітоїн. Можливе посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

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

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

Руфінамід. Можливе збільшення концентрацій руфінаміду, особливо у дітей з масою тіла менше 30 кг. Для дітей, маса тіла яких менше 30 кг, після титрування загальна доза не повинна перевищувати 600 мг/добу.

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

Зидовудин. Ризик збільшення побічних реакцій зидовудину, особливо гематологічних, через зниження його метаболізму вальпроєвою кислотою. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників. Протягом перших двох місяців комбінованого лікування необхідно виконувати загальний аналіз крові щодо наявності анемії.

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

Інші види взаємодії.

*Півалат-кон'югован*і *лікарські засоби.* Одночасне застосування вальпроату і препаратів, кон'югованих із півалатом, які знижують рівень карнітину (як-от цефдиторен півоксил, адефовір дипівоксил, півмецилінам та півампіцилін), може спричинити розвиток гіпокарнітинемії (див. розділ «Особливості застосування. Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії»). Одночасне застосування цих лікарських засобів із вальпроатом не рекомендовано. За станом пацієнтів, для яких неможливо уникнути одночасного застосування вказаних препаратів, слід ретельно спостерігати щодо наявності ознак і симптомів

гіпокарнітинемії.

Літій. Препарат Вальпроком 500 Хроно не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Ризик ураження печінки.

Слід уникати одночасного прийому вальпроатів та саліцилатів у дітей віком до 3 років через ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування вальпроату та полікомпонентної протисудомної терапії підвищує ризик ураження печінки, особливо у дітей молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у комбінації з канабідіолом збільшує частоту підвищення рівня трансаміназ.

У 19 % пацієнтів різного віку, які отримували одночасно канабідіол у дозах від 10 до 25 мг/кг та вальпроат у клінічних дослідженнях, спостерігали підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми. Необхідно здійснювати належний контроль стану печінки при одночасному застосуванні вальпроату з іншими протисудомними препаратами з потенційною гепатотоксичністю, включаючи канабідіол, та розглянути можливість зменшення дози або відміни препарату у разі значних відхилень показників печінкових проб (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Вальпроат є потужним тератогеном, тому немовлята, які зазнали впливу вальпроату *in utero*, мають високий ризик вроджених вад та порушень розвитку нервової системи (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарський засіб Вальпроком 500 Хроно протипоказано застосовувати у таких випадках:

Лікування епілепсії

• Під час вагітності, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування і пацієнтка детально поінформована про ризики (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

• Дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування та профілактика біполярних розладів

• Вагітним жінкам (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

• Жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Умови Програми запобігання вагітності.

Лікар, який призначає препарат, має:

- у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків;

- оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;

- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла і знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування і якщо потрібно — протягом лікування;

- порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися рекомендацій щодо безперервного застосування ефективних методів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» нижче) протягом усього курсу лікування вальпроатом;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання і переходу на альтернативні методи лікування перед запліднення та до початку припинення використання методів контрацепції;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності;

- видати Інформаційний буклет для пацієнтки;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов’язані з використанням вальпроату (Форму щорічного інформування про ризики).

Ці умови також стосуються жінок, які наразі не є сексуально активними, за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, існують переконливі підстави стверджувати про відсутність ризику завагітніти.

Діти жіночої статі.

- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дитини жіночої статі, яка приймає вальпроат, з’являться менструації.

- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, в тому числі ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку.

- У пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, 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 досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.

Аналіз на вагітність. Перед початком терапії вальпроатом необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна починати жінкам репродуктивного віку, у яких не було отримано негативний результат аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл, схвалений медичним працівником, щоб виключити непередбачене застосування препарату під час вагітності. Цей аналіз на вагітність необхідно повторювати через регулярні проміжки часу протягом лікування.

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

Естрогенвмісні препарати. Одночасне застосування лікарського засобу Вальпроком 500 Хроно з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенвмісними гормональними контрацептивами, може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарі, які призначають Вальпроком 500 Хроно, мають здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль судом) на початку застосування естрогенвмісних засобів та при їх відміні. Однак вальпроат не знижує ефективності гормональних контрацептивів.

Щорічний перегляд лікування спеціалістом. Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування та впевнюватися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики має бути належним чином заповнена і підписана лікарем, який призначає препарат, і пацієнткою (або її законним представником).

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

Щодо застосування при біполярних розладах, якщо жінка планує завагітніти, слід проконсультуватися зі спеціалістом, досвідченим у лікуванні біполярного розладу, а терапію вальпроатом припинити і, якщо потрібно, замінити альтернативним лікуванням (медикаментозним чи немедикаментозним) перед зачаттям ще до того, як буде припинено контрацепцію.

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 під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Провізор має впевнитися, що:

- при кожному відпуску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену в ній інформацію;

- пацієнтці рекомендовано не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у разі планування вагітності або підозри на вагітність.

Навчальні матеріали. Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам з питань уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали для звернення додаткової уваги на застереження щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення розвитку нервової системи) вальпроату та надання інструкцій стосовно застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та детальної інформації про вимоги Програми запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картка пацієнта мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат.

Спеціаліст і пацієнтка (або її законний представник) повинні використовувати та належним чином заповнювати і підписувати Форму щорічного інформування про ризики на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом.

Вроджені вади розвитку й порушення розвитку нервової системи після внутрішньоутробного впливу лікарського засобу Вальпроком 500 Хроно (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»). Дані клінічних досліджень показують, що застосування вальпроату спричиняє високий ризик вроджених вад розвитку [частота 11 % у дітей, які зазнавали впливу вальпроату внутрішньоутробно (*in utero*)].

Крім того, діти, які зазнавали впливу вальпроату внутрішньоутробно (*in utero*), мають високий ризик порушень розвитку нервової системи (частота до 30–40 %) (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Застосування пацієнтам чоловічої статі репродуктивного віку.

Дані проведеного в двох країнах ретроспективного обсерваційного дослідження вказують на тенденцію підвищення ризику виникнення порушень нервово-психічного розвитку (НПР) у дітей, народжених від пацієнтів чоловічої статі, які приймали

вальпроати протягом трьох місяців до та/або під час зачаття, порівняно з тими, хто приймав ламотриджин або леветирацетам (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Ризик для дітей, зачатих пацієнтами чоловічої статі, які припинили прийом вальпроату щонайменше за три місяці до зачаття (для повного нового циклу сперматогенезу без впливу вальпроату), невідомий. Незважаючи на обмеженість дослідження, як запобіжний захід, лікар, який призначає препарат, повинен поінформувати пацієнта чоловічої статі про цей потенційний ризик (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») і про профілактичні заходи, яких потрібно вжити. Лікар має обговорити з пацієнтом необхідність використання ефективних засобів контрацепції, зокрема для його статевої партнерки, під час застосування вальпроату та протягом щонайменше трьох місяців після припинення його застосування. Лікар також повинен довести до відома пацієнта чоловічої статі, що:

- не можна здавати сперму під час застосування вальпроату та протягом щонайменше трьох місяців після припинення його застосування;

- якщо пацієнт чоловічої статі планує зачати дитину, необхідно проконсультуватися з лікарем-спеціалістом до припинення контрацепції, щоб обговорити альтернативні варіанти лікування;

- у разі настання вагітності жінці разом з партнером потрібно якнайшвидше проконсультуватися з відповідними лікарями, якщо дитина була зачата чоловіком під час застосування вальпроату або протягом трьох місяців після припинення його застосування, з метою оцінки ризиків та отримання рекомендацій.

Пацієнтів чоловічої статі слід проінформувати про необхідність регулярного (щонайменше раз на рік) перегляду лікування лікарем-спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу. Лікар-спеціаліст повинен щонайменше раз на рік перевіряти, чи залишається вальпроат найефективнішим засобом лікування для пацієнта. Під час такого перегляду лікар-спеціаліст має переконатися, що пацієнт повністю усвідомлює ризики, розуміє надану інформацію та запобіжні заходи, необхідні при застосуванні вальпроату. Слід надавати оновлену версію інструкції щодо застосування вальпроату всім пацієнтам чоловічої статі репродуктивного віку. Пацієнт повинен підписати Форму щорічного інформування про ризики, що містить підтвердження отримання інструкції щодо застосування, на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікарем-спеціалістом. Інформаційні матеріали доступні для медичних працівників та пацієнтів чоловічої статі. Картка пацієнта видається під час кожного нового призначення вальпроату.

Посилення судом. Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, прийом вальпроату, замість покращення стану, може призводити до оборотного посилення частоти і тяжкості судом (у тому числі епілептичного статусу) або до появи нового типу судом. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Ці судоми необхідно диференціювати з тими, що можуть спостерігатися через фармакокінетичну взаємодію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичність (ураження печінки або енцефалопатія, див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») або передозування.

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

Ризик ураження печінки.

Умови виникнення.

Відзначено виняткові випадки тяжкого ураження печінки, що іноді призводили до летального клінічного наслідку. Досвід показує, що найвищий ризик, особливо у випадку одночасного прийому інших протиепілептичних препаратів, спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років із тяжкою епілепсією, зокрема у дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними чи дегенеративними захворюваннями, включно з мітохондріальними захворюваннями, такими як дефіцит карнітину, порушення циклу сечовини, мутації гена мітохондріальної ДНК-полімерази гамма (POLG), а також під час отримання комплексної протиепілептичної терапії, включаючи застосування канабідіолу.

У дітей віком від 3 років ризик значно знижується і прогресивно зменшується з віком.

У більшості випадків таке ураження печінки виникало протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2–12 тижнів.

Характерні ознаки та діагностика.

Рання діагностика насамперед залежить від клінічного та біологічного моніторингу. Зокрема, слід врахувати такі симптоми (які зазвичай виникають раптово), що можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

· неспецифічні симптоми, наприклад:

- сонливість, пригніченість, байдужість, порушення свідомості, сплутаність свідомості, збудження, аномальні рухи, фізичне нездужання, астенія;

- анорексія, нудота, які іноді супроводжуються повторними випадками блювання та болю в животі;

- гематоми, носові кровотечі;

- локальні або генералізовані набряки;

· у пацієнтів з епілепсією — рецидив епілептичних нападів, збільшення частоти або посилення тяжкості епілептичних нападів.

Пацієнта (або його рідних, якщо пацієнт — дитина) слід поінформувати про необхідність негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів.

Потрібно негайно обстежити пацієнта, зокрема провести клінічні обстеження та лабораторні дослідження функції печінки. Повідомлялося про летальні випадки з нормальними показниками функції печінки незабаром після появи клінічних симптомів. Отже, нормальні лабораторні результати не виключають ураження печінки у пацієнта з клінічними симптомами

дисфункції печінки.

Перед початком терапії вальпроатом необхідно перевірити детальну історію хвороби, зокрема наявність метаболічних захворювань, захворювань печінки, підшлункової залози та порушень згортання крові. Метаболічні захворювання, захворювання печінки, підшлункової залози та порушення згортання крові у пацієнта та членів його сім'ї (див. розділ «Протипоказання»). Рекомендується дослідити у всіх пацієнтів функцію печінки із подальшим періодичним моніторингом протягом 6 місяців, особливо у пацієнтів із групи ризику (див. розділ «Особливості застосування. Характерні ознаки та діагностика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ризик ураження печінки»).

Необхідно наголосити, що часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівнів трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. У такому випадку рекомендується виконати більш розгорнуте лабораторне дослідження (див. нижче), переглянути за необхідності дозування препарату й повторювати аналізи з огляду на динаміку показників.

Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображують синтез білка, особливо протромбіновий час. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у зв’язку з наявністю відхилень інших біологічних показників (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів), необхідно негайно припинити терапію препаратом Вальпроком 500 Хроно.

Одночасне застосування канабідіолу.

У пацієнтів, які одночасно застосовують вальпроат і канабідіол, слід вимірювати рівні трансаміназ і загального білірубіну в сироватці крові через 2 тижні, 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці та 6 місяців після початку комбінованої терапії, а також регулярно надалі або залежно від терапевтичних показань.

Панкреатит.

Дуже рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які могли призвести до летального наслідку. Особливо високий ризик спостерігається в дітей раннього віку, але панкреатит може виникати незалежно від віку пацієнта або тривалості лікування. Панкреатит з несприятливим клінічним наслідком, як правило, спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів із тяжкими нападами судом, неврологічними порушеннями або у тих, хто отримує політерапію протисудомними препаратами.

У разі розвитку печінкової недостатності з панкреатитом значно підвищується ризик летального наслідку.

У разі виникнення у пацієнта гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів, як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, потрібно розглянути діагноз панкреатиту, а для пацієнтів із підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат та застосувати альтернативну терапію.

Дітям віком до 3 років препарат Вальпроком 500 Хроно слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. розділ «Особливості застосування. Ризик ураження печінки» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного призначення дітям похідних

саліцилатів у зв'язку з ризиком гепатотоксичності і ризиком кровотеч (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Естрогенвмісні препарати. Вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів. Проте естрогенвмісні препарати, зокрема естрогенвмісні гормональні контрацептиви, можуть підвищувати кліренс вальпроату, що може призвести до зниження концентрації вальпроату в сироватці крові та зниження ефективності вальпроату.

Лікарі, які призначають препарат, повинні контролювати клінічну відповідь (контроль судом або контроль настрою) на початку або при припиненні прийому естрогенвмісних препаратів. Рекомендується моніторинг рівня вальпроату в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Суїцидальні думки та поведінка. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ефекту невідомий, і доступні на сьогодні дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на фоні застосування вальпроату.

У зв'язку із цим слід спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення суїцидальних думок та поведінки і призначати належну терапію. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися по медичну допомогу.

Тяжкі шкірні побічні реакції та ангіоневротичний набряк. Під час лікування вальпроатами повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема про синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), мультиформну еритему й ангіоневротичний набряк. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів і ретельно спостерігати за ними. Якщо з'являються симптоми, що свідчать про ці тяжкі шкірні реакції або ангіоневротичний набряк, застосування вальпроату слід негайно припинити та розглянути альтернативні варіанти лікування.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням. Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гену, що кодує мітохондріальний фермент полімеразу гамма (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса – Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та випадки смерті через порушення функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки

пов’язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись наведеним нижче) енцефалопатію нез’ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус на момент обстеження, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурою. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів із нирковою недостатністю слід враховувати підвищені концентрації вальпроєвої кислоти в крові і відповідним чином знижувати дозу лікарського засобу.

Аналіз крові. Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі й показників згортання крові, зокрема рівня фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), рівня фактора VIII та пов’язаних із ним факторів) до призначення препарату, через 3 і 6 місяців лікування, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань, особливо якщо доза перевищує 30 мг/кг/добу, і в разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. у розділі «Побічні реакції» підрозділи «Розлади з боку крові та лімфатичної системи», «Результати обстежень»).

Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії. Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам із недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою (див. розділ «Протипоказання» та підрозділи цього розділу «Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії» нижче і «Ризик ураження печінки» вище).

Пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії. Вальпроат може знижувати концентрацію карнітину в тканинах і плазмі крові і, як наслідок, змінювати мітохондріальний метаболізм із порушенням бета-окислення жирних кислот та циклу сечовини.

При застосуванні вальпроату може розвинутися або посилитися дефіцит карнітину. Цей дефіцит може спричинити гіперамоніємію (яка може призвести до гіперамоніємічної енцефалопатії) (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Повідомлялося про інші симптоми, такі як печінкова токсичність, гіпокетотична гіпоглікемія, міопатія, кардіоміопатія, рабдоміоліз та синдром Фанконі, особливо у пацієнтів із факторами ризику дефіциту карнітину або з уже наявним дефіцитом карнітину.

Підвищений ризик симптоматичного дефіциту карнітину при лікуванні вальпроатом мають пацієнти з метаболічними розладами, включаючи мітохондріальні розлади, пов’язані з карнітином (див. у цьому розділі підрозділи «Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням» та «Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії» вище), пацієнти з дефіцитом карнітину внаслідок недостатнього надходження з їжею, пацієнти віком до 10 років, пацієнти, які одночасно застосовують півалат-кон’юговані лікарські засоби або приймають комбіновану терапію з іншими протиепілептичними препаратами (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Передозування»).

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про будь-які ознаки гіперамоніємії (такі як атаксія, сплутаність свідомості, блювання, головний біль,

тремор/астериксис) для негайного подальшого обстеження.

Якщо з'явилися клінічні симптоми дефіциту карнітину, потрібно розглянути можливість додаткового застосування карнітину. При таких симптомах рівень карнітину в крові не обов'язково знижений. У цьому разі можуть бути потрібні додаткові дослідження для виявлення дефіциту карнітину.

Вальпроат варто застосовувати пацієнтам із первинним системним дефіцитом карнітину, який був скоригований, лише якщо користь від лікування вальпроатом у цих пацієнтів переважає над ризиком і немає ніяких альтернативних варіантів лікування. У цих пацієнтів слід проводити ретельний моніторинг щодо рецидиву гіпокарнітинемії.

Дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II. Пацієнтів з основним дефіцитом КПТ типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу під час приймання вальпроату. У цих пацієнтів слід розглянути можливість застосування добавок карнітину. Див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування».

Пацієнти із системним червоним вовчаком. Хоча під час використання вальпроату імунологічні розлади відзначалися у виняткових випадках, для пацієнтів із системним червоним вовчаком слід зважити співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу.

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

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

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

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

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

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

Натрій. Цей лікарський засіб містить 48,2 мг натрію на одну таблетку, що еквівалентно 2,4 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання натрію 2 г для

дорослого. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються суворої дієти з низьким вмістом натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікування епілепсії - Вальпроат протипоказаний у період вагітності, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування і пацієнтка повністю проінформована про пов’язані з ним ризики. - Вальпроат протипоказаний для застосування дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування та профілактика біполярного розладу - Вальпроат протипоказаний у період вагітності. - Вальпроат протипоказаний для застосування жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Тератогенність і вплив на внутрішньоутробний розвиток після застосування пацієнтам жіночої та чоловічої статі. У жінок застосування вальпроату як монотерапії або у складі політерапії, у тому числі з іншими протиепілептичними засобами, часто асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. Доступні дані свідчать про підвищений ризик тяжких вад розвитку та розладів центральної нервової системи при монотерапії та комбінованій терапії вальпроатом у порівнянні з такими у популяції, яка не отримувала вальпроат. Показано, що вальпроат проникає через плацентарний бар’єр як у тварин, так і в людей (див. розділ «Фармакокінетика»). У тварин тератогенний ефект був продемонстрований у мишей, щурів і кроликів (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Вроджені вади розвитку внаслідок внутрішньоутробного впливу. Метааналіз, що охоплював дослідження-реєстри та когортні дослідження, показав, що приблизно у 11 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були тяжкі вроджені вади розвитку. Такий ризик значних найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %. Ризик розвитку тяжких вроджених вад у дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу комбінованої терапії протиепілептичними засобами, включаючи вальпроат, вищий, ніж при комбінованій терапії протиепілептичними засобами без вальпроату. Цей ризик є дозозалежним, а наявні дані свідчать про те, що він є дозозалежним і при комбінованій терапії з використанням вальпроату. Проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту рідкісних та частих вад розвитку. Найбільш часті вади розвитку включають дефекти розвитку нервової трубки (приблизно 2–3 %), лицевий дисморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти розвитку кінцівок (в тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму. Вплив вальпроату *in utero* також може призвести до порушень чи втрати слуху внаслідок вад розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) і/або прямого токсичного впливу на слухову функцію. Описуються випадки одно- та двобічної глухоти або порушень слуху. Не в усіх випадках

повідомлялося про наслідки. У більшості повідомлень про наслідки такі порушення слуху були необоротними.

Результатом внутрішньоутробного впливу вальпроату на плід можуть бути вроджені вади розвитку очей (включаючи колобоми, мікрофтальм), про які повідомлялося в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

Порушення розвитку нервової системи внаслідок внутрішньоутробного впливу.

Наявні дані свідчать про те, що вальпроат збільшує ризик виникнення порушень розвитку нервової системи у дітей, які піддавались його впливу внутрішньоутробно. Ризик розвитку розладів нервової системи (включаючи аутизм), ймовірно, є дозозалежним у разі застосування вальпроату як монотерапії, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик зникає, не вдається.

При застосуванні вальпроату в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами під час вагітності ризик розвитку розладів нервової системи у дітей також значно збільшувався у порівнянні з ризиками у дітей в загальній популяції або у дітей, народжених жінками з нелікованою епілепсією.

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

Дослідження за участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, що застосовувався як монотерапія, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їх розвитку у ранньому дитинстві, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навики (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам’яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів.

Хоча роль інших факторів не може бути виключена, є доказові дані про те, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ. Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

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

Доступні дані іншого популяційного дослідження показують, що у дітей, які під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розвитку синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) (приблизно в 1,5 раза) порівняно з популяцією дослідження, яка не зазнала впливу вальпроату.

Жінки репродуктивного віку. Лікарський засіб Вальпроком 500 Хроно не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або погано переносяться пацієнтами. У разі неможливості застосування інших засобів лікування препарат Вальпроком 500 Хроно можна призначити лише за умови дотримання вимог Програми запобігання вагітності (див.

розділ «Особливості застосування»), зокрема:

· пацієнтка не є вагітною (негативні результати аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл на початку лікування та періодично під час лікування);

· пацієнтка використовує принаймні один ефективний метод контрацепції;

· пацієнтка поінформована про ризики застосування вальпроату під час вагітності.

У жінок репродуктивного віку потрібно регулярно оцінювати співвідношення користь/ризик на фоні лікування (принаймні щорічно).

Естрогенвмісні препарати. Препарати, що містять естрогени, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви, можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та може знизити ефективність вальпроату (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо жінка планує вагітність.

Лікування вальпроатом жінок, які планують вагітність або які є вагітними, необхідно переоцінити спеціалісту, досвідченому в лікуванні епілепсії, та розглянути всі альтернативні варіанти терапії. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед запліднення та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, жінці слід надати додаткові консультації щодо ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб вона могла прийняти свідоме рішення стосовно планування сім'ї.

Щодо застосування лікарського засобу при біполярних розладах, якщо жінка планує завагітніти, слід проконсультуватися зі спеціалістом, який має досвід лікування біполярного розладу, а лікування вальпроатом припинити і, якщо потрібно, замінити альтернативним лікуванням (медикаментозним чи немедикаментозним) перед зачаттям ще до того, як буде припинено контрацепцію.

Вагітні жінки.

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). При лікуванні біполярного розладу протипоказано застосовувати вальпроат під час вагітності.

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

Під час вагітності тоніко-клонічні напади та епілептичний статус із гіпоксією у жінки можуть супроводжуватися особливим ризиком смерті вагітної і ненародженої дитини.

Якщо у виняткових ситуаціях, незважаючи на відомі ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату в період вагітності, після ретельної оцінки альтернативних методів лікування призначення вагітній жінці вальпроату для контролю епілепсії вважається необхідним,

рекомендується нижчезазначене.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованою дією більш прийнятне у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Усіх вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо вагітності під час лікування препаратом.

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

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності може знизити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які є частими при вагітностях. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Перед пологами.

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

Ризик в неонатальному періоді.

Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Цей геморагічний синдром пов’язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізняти цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. Нормальні результати оцінки показників гемостазу у матері не дають можливості виключити порушення гемостазу у її новонародженої дитини. У зв’язку із цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові одразу після народження.

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.

Повідомлялося про випадки гіпотиреозу в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності.

У новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час останнього триместру вагітності, може розвинутися синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Контроль стану новонароджених/дітей старшого віку. У дітей, які зазнали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку, слід здійснювати ретельний контроль показників нервово-психічного розвитку і за необхідності якомога раніше призначити відповідне

лікування.

Ризик для дітей, народжених від пацієнтів чоловічої статі, які отримували вальпроат протягом 3 місяців перед зачаттям.

Результати ретроспективного обсерваційного дослідження, проведеного у 3 країнах Північної Європи, свідчать про підвищений ризик виникнення порушень нервово-психічного розвитку (ПНПР) у дітей (віком від 0 до 11 років), народжених від чоловіків, які отримували монотерапію вальпроатом протягом 3 місяців до та/або під час зачаття, порівняно з тими, хто отримував монотерапію ламотриджином або леветирацетамом. Кумулятивний ризик ПНПР, скоригований з урахуванням загальних факторів ризику і факторів ризику з боку батька та матері, становив залежно від країни від 4,0 % до 5,6 % у групі батьків, які отримували вальпроат, і від 2,3 % до 3,2 % у групі батьків, які отримували монотерапію ламотриджином або леветирацетамом. Скоригований коефіцієнт ризику, об'єднаний за даними про ПНПР у трьох країнах (з урахуванням усіх підтипів), отриманий у метааналізі, становив 1,50 (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 1,09–2,07).

Через обмеження дослідження неможливо з'ясувати, які з досліджуваних підтипів ПНПР (розлади аутистичного спектра, зниження розумової діяльності, розлади мовлення, дефіцит уваги / гіперактивність, порушення з боку опорно-рухового апарату) визначають загальний підвищений ризик розвитку ПНПР, крім того серед обмежень дослідження були потенційна плутанина за показаннями та різниця у тривалості спостереження між групами впливу. Середній період спостереження за дітьми в групі вальпроатів становив від 5,0 до 9,2 року порівняно з 4,8 і 6,6 року у групі ламотриджину/леветирацетаму. Загалом підвищений ризик ПНПР у дітей, чий батько приймав вальпроат протягом 3 місяців до та/або під час зачаття, можливий, однак причинно-наслідковий зв'язок з вальпроатами не підтверджений. Крім того, в дослідженні не оцінювався ризик ПНПР у дітей, народжених від чоловіків, які припинили прийом вальпроату більш ніж за 3 місяці до зачаття (що передбачає проходження сперматогенезу без впливу вальпроатів).

Лікарі, які призначають лікарський засіб, повинні поінформувати пацієнтів чоловічої статі репродуктивного віку про цей потенційний ризик та профілактичні заходи, які слід вжити. Лікар повинен обговорити з пацієнтом необхідність ефективних засобів контрацепції, зокрема для його статевої партнерки, під час застосування вальпроату та протягом щонайменше трьох місяців після припинення його застосування (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам чоловічої статі не слід здавати сперму під час лікування та протягом щонайменше 3 місяців після припинення лікування препаратами вальпроєвої кислоти.

Пацієнтів чоловічої статі також слід проінформувати про необхідність регулярного (щонайменше раз на рік) перегляду лікування лікарем-спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу. Під час такого перегляду лікар-спеціаліст має переконатися, що пацієнт повністю усвідомлює ризики, розуміє надану інформацію та запобіжні заходи, необхідні при застосуванні вальпроату. Лікар-спеціаліст повинен щонайменше раз на рік перевіряти, чи залишається вальпроат найефективнішим засобом лікування для пацієнта. На початку лікування та під час кожного щорічного перегляду застосування лікарського засобу лікар повинен обговорювати з пацієнтами чоловічої статі, які планують зачати дитину, альтернативні варіанти лікування (див. розділ «Особливості застосування»). У кожному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини.

Годування груддю.

Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. У новонароджених/немовлят, чиї матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Вальпроком 500 Хроно, слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

Фертильність.

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильності у чоловіків (зокрема до зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках зазначається, що порушення фертильності є оборотним і зникає щонайменше через 3 місяці після припинення лікування препаратом. Обмежена кількість зареєстрованих випадків свідчить про те, що відхилення в спермограмах не були оборотними навіть через кілька місяців. В інших випадках наслідки таких відхилень невідомі (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості. Фертильність»).

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

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

Пацієнтів, особливо тих, хто керує автомобілем чи працює з іншими механізмами, слід попереджати про ризик виникнення сонливості, особливо якщо вони отримують комплексну протисудомну терапію або одночасну терапію іншими лікарськими засобами, які можуть посилювати сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб приймати всередину бажано під час прийому їжі. Добову дозу рекомендовано приймати в один або два прийоми. Одноразове застосування можливе у випадку добре контрольованої епілепсії. Таблетку ковтати цілою, не подрібнюючи і не розжовуючи, запиваючи половиною склянки води, молока або іншого безалкогольного напою. Через процес подовженого вивільнення препарату та тип допоміжних речовин лікарського засобу інертна матриця не всмоктується у шлунково-кишковому тракті — вона виводиться у процесі випорожнення після вивільнення діючої речовини.

Лікування епілепсії

Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку.

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

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

Чоловіки.

Рекомендується, щоб лікування лікарським засобом Вальпроком 500 Хроно розпочинав і контролював спеціаліст, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроком 500 Хроно є лікарською формою препарату з пролонгованою дією, яка утворює нижчі максимальні концентрації в плазмі крові та забезпечує більш стабільні концентрації в плазмі крові протягом доби.

З огляду на вміст діючої речовини цей лікарський засіб призначений для застосування лише дорослим та дітям з масою тіла більше 17 кг.

Ця лікарська форма не придатна для застосування дітям віком до 6 років (ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

З лікарських форм для перорального застосування для призначення дітям віком до 11 років найкраще підходять сироп, розчин для перорального застосування та гранули пролонгованої дії.

Дозування.

Початкова добова доза становить 10–15 мг/кг, потім її слід підвищити до досягнення оптимальної дози (див. «Початок лікування»).

Середня доза лікарського засобу становить 20–30 мг/кг маси тіла на добу. Проте якщо на фоні застосування цієї дози судоми не вдається контролювати, дозу можна збільшити, здійснюючи ретельний нагляд за пацієнтами.

Рекомендується застосовувати такі добові дози:

- 25 мг/кг для дітей;
- 20–25 мг/кг для підлітків;
- 20 мг/кг для дорослих;
- 15–20 мг/кг для осіб літнього віку.

Добову дозу визначають відповідно до віку і маси тіла пацієнта; однак слід враховувати, що діапазон індивідуальної чутливості до вальпроату досить широкий.

Не було встановлено чіткої кореляції між добовою дозою препарату, його рівнями в сироватці крові та терапевтичним ефектом: дозу слід визначати головним чином на основі клінічної відповіді.

Якщо не вдається досягти контролю судом або якщо є підозра на розвиток небажаних ефектів, окрім клінічного спостереження за станом пацієнта, рекомендується визначити концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові. Ефективний терапевтичний діапазон, як правило, знаходиться в межах від 40 до 100 мг/л (від 300 до 700 мкмоль/л).

Початок лікування.

У пацієнтів, у яких було досягнуто належного контролю над захворюванням за допомогою лікарських форм вальпроату негайного вивільнення, рекомендується підтримувати відповідну добову дозу при заміні цих лікарських форм на лікарський засіб Вальпроком 500 Хроно.

Якщо пацієнт вже отримує лікування та приймає інші протиепілептичні препарати, лікування препаратом Вальпроком 500 Хроно слід розпочинати поступово, із досягненням оптимальної дози протягом приблизно 2 тижнів, після чого за необхідності знижують дози супутніх препаратів з огляду на ефективність лікування.

Якщо пацієнт не приймає ніяких інших протиепілептичних препаратів, дозу бажано підвищувати покроково кожні 2 або 3 дні, щоб досягти оптимальної дози протягом приблизно 1 тижня.

Якщо необхідна комбінована терапія із застосуванням інших протиепілептичних препаратів, їх слід призначати поступово (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Епізоди манії, асоційовані з біполярними афективними розладами.

Лікування вальпроатом повинен розпочинати та контролювати спеціаліст, який має досвід лікування біполярних розладів. Стосовно жінок репродуктивного віку та вагітних див. розділ «Протипоказання».

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

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

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

Профілактика рецидивів епізодів манії, якими супроводжуються біполярні розлади. Доза для профілактики рецидивів відповідає найменшій ефективній дозі, яка дає змогу належним чином контролювати симптоми гострої манії у пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 3000 мг.

Діти.

Лікарський засіб призначають дітям з масою тіла понад 17 кг. Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років (існує ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

З лікарських форм для перорального застосування для призначення дітям віком до 11 років найкраще підходять сироп, розчин для перорального застосування та гранули пролонгованої дії.

Безпека й ефективність застосування вальпроату для лікування епізодів манії, асоційованих із біполярними афективними розладами, не досліджувалися в пацієнтів віком до 18 років.

Передозування.

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

Ознаки гострого масивного передозування зазвичай включають такі: поверхнева або глибока кома без збудження, м'язова гіпотонія, гіпорефлексія, міоз, порушення функції дихання, метаболічний ацидоз, артеріальна гіпотензія, циркуляторний колапс/шок.

Описано декілька випадків розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком мозку. Траплялися випадки, коли масивне передозування закінчувалося летальним наслідком. Однак прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий.

Невідкладна допомога в стаціонарі повинна включати, при потребі, промивання шлунка, забезпечення ефективного діурезу, постійний контроль серцево-судинної та дихальної систем. У дуже тяжких випадках у разі необхідності слід проводити екстраренальне очищення крові.

Прогноз при такому отруєнні зазвичай сприятливий. Проте було зареєстровано кілька летальних випадків.

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

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

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

У разі передозування вальпроату, що призводить до гіперамонімії, карнітин можна вводити внутрішньовенно, щоб спробувати нормалізувати рівень аміаку.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за системою органів та залежно від частоти розвитку: дуже

часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10 000 до <1/1000); дуже рідко (≥1/10 000), частота не відома (не можна оцінити за доступними даними).

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

З боку крові та лімфатичної системи: часто - анемія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися у систематичному порядку і не мали жодних клінічних наслідків. У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією зниження дози лікарського засобу, якщо можливо, з урахуванням рівня тромбоцитів і контролю захворювання, зазвичай сприяє усуненню тромбоцитопенії.

Нечасто - панцитопенія, лейкопенія; рідко - макроцитоз, макроцитарна анемія, аплазія червоного кісткового мозку або еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз.

Частота невідома — набута аномалія Пельгера — Гуета (переважно спостерігається при мієлодиспластичному синдромі).

Результати обстежень: часто – збільшення маси тіла*; рідко - зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (такі як подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення [МНС]) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцити вітаміну B_8 (біотину) / дефіцит біотинідази.

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

З боку нервової системи: дуже часто - тремор; часто - сонливість, головний біль, ністагм, екстрапірамідні розлади**, ступор*, седація, судоми*, погіршення пам’яті, нудота або запаморочення; нечасто - кома*, енцефалопатія*, парестезія, атаксія, оборотний паркінсонізм**, летаргія*; рідко - диплопія, когнітивні порушення з поступовим початком та прогресуючим розвитком (що можуть прогресувати аж до повної деменції), які були оборотними протягом кількох тижнів або кількох місяців після відміни лікарського засобу**.

*Повідомлялося про випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії) під час застосування вальпроату. Після його відміни або зниження дози їх прояви зменшувалися. Найчастіше такі ефекти виникають під час комбінованої терапії (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату) або після різкого підвищення дози вальпроату.

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

З боку органів слуху: часто - втрата слуху.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто - плевральний випіт (еозинофільний).

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто - нудота; часто - блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль в епігастрії, діарея, що можуть спостерігатися на початку лікування та зазвичай минають через кілька днів без необхідності відміняти препарат; нечасто - панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовивідного тракту: часто – нетримання сечі; нечасто - ниркова недостатність; рідко - енурез, тубулоінтерстиційний нефрит, оборотний синдром Фанконі.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто - транзиторна та/або дозозалежна алопеція, ураження нігтів та нігтьового ложа; нечасто - ангіоневротичний набряк, шкірні реакції, порушення росту волосся (наприклад, патологічна текстура волосся, зміна кольору волосся, патологічний ріст волосся); рідко - токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозного висипу з еозинофілією та системною симптоматикою) або синдром медикаментозної гіперчутливості до препарату, частота невідома - гіперпігментація.

Ендокринні порушення: нечасто - синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогеноподібна алопеція та/або збільшення рівнів андрогенних гормонів); рідко - гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболічні та аліментарні розлади: часто - збільшення маси тіла (оскільки збільшення маси тіла може призвести до погіршення клінічних симптомів синдрому полікістозних яєчників, масу тіла необхідно ретельно контролювати), гіпонатріємія; рідко - гіперамоніємія* (див. також розділ «Особливості застосування»), ожиріння.

*Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки, особливо на фоні політерапії, що не потребують припинення лікування. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак також повідомлялося про випадки гіперамоніємії, що супроводжувалася неврологічними симптомами (що можуть прогресувати до коми), слід провести додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування. Порушення циклу сечовини та ризик розвитку гіперамоніємії та пацієнти з ризиком розвитку гіпокарнітинемії»).

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

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

З боку судин: часто - геморагії (див. розділи «Особливості застосування»); нечасто – шкірний васкуліт, переважно лейкоцитокластичний васкуліт.

Загальні розлади: нечасто - гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

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

Розлади з боку репродуктивної системи: часто - дисменорея; нечасто - аменорея; рідко - безпліддя в чоловіків (зокрема зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістозні яєчники.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток: нечасто - зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів під час тривалого лікування вальпроату. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений; рідко - гострий системний червоний вовчак, рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку психіки: часто - психоз, агресія*, порушення уваги*, галюцинації, збудження*; рідко - анормальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

*Ці побічні реакції головним чином спостерігаються у дітей.

Діти.

Профіль безпеки вальпроату у дітей такий самий, як і у дорослих, але деякі побічні реакції є більш серйозними або переважно спостерігаються у дітей. Існує підвищений ризик тяжкого ураження печінки у немовлят і маленьких дітей, особливо віком до 3 років. Діти молодшого віку також мають більший ризик розвитку панкреатиту. Ці ризики зменшуються з віком (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади, такі як агресія, збудження, порушення уваги, аномальна поведінка, психомоторна гіперактивність і розлад навчання, в основному спостерігаються у дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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 усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки. Не рекомендується застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не охолоджувати та не заморожувати!

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Дата останнього перегляду.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.