

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

VINITEL®

(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.

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

У декількох дослідженнях *in vitro* повідомлялося, що вальпроат може стимулювати реплікацію вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Однак цей ефект помірний, мінливий, 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 препарату 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 у 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 за участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7.

Виведення

Період напіввиведення вальпроату зазвичай знаходиться у межах 8 – 20 годин. У дітей зазвичай цей період коротший.

У пацієнтів із вираженою нирковою недостатністю може виникнути необхідність у корекції дози препарату відповідно до плазмової концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти.

Взаємодія з препаратами, що містять естроген

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

Доклінічні дані з безпеки

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

У молодих щурів зменшення маси яєчок спостерігалось лише при дозах, що перевищували максимальну переносиму дозу (від 240 мг/кг/добу внутрішньочеревно або внутрішньовенно) без пов'язаних гістопатологічних змін. При застосуванні переносимих доз (до 90 мг/кг/добу) впливу на чоловічі репродуктивні органи не відзначено. Виходячи з цих даних, вплив на яєчка молодих тварин не вважався більш вираженим, ніж у дорослих. Результат чутливості яєчок до впливу вальпроатів для педіатричної популяції невідомий.

У дослідженні фертильності на щурах вальпроат у дозах до 350 мг/кг/добу не впливав на репродуктивну функцію самців. Однак чоловіче безпліддя було визначено як побічна реакція у людей (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» (Вагітність. Період годування груддю. Фертильність) та «Побічні реакції»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування генералізованої, фокальної або іншого виду епілепсії.

Протипоказання.

Лікарський засіб Вінітел® протипоказаний у таких ситуаціях:

- під час вагітності, за винятком випадків відсутності відповідної альтернативної терапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- у жінок репродуктивного віку, для яких не виконані умови «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- захворювання печінки у стадії загострення;
- тяжкі порушення функції печінки, особливо спричинені лікарськими засобами, в особистому або сімейному анамнезі;
- порушення ферментів обміну сечовини (див. розділ «Особливості застосування»);
- підвищена чутливість до вальпроату натрію або до будь-якого компонента препарату;
- порфірія;
- відомі мітохондріальні розлади, спричинені мутаціями у гені, що кодує мітохондріальний фермент γ-полімерази, наприклад у пацієнтів зі синдромом Альперса-Гуттенлохера та у дітей віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з γ-полімеразою (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 мови та сонливості).

Лімії

Вальпроат не впливає на рівень літію у плазмі крові.

Оланзапін

Вальпроєва кислота може знижувати концентрацію оланзапіну у плазмі крові.

Фенобарбітал

Вальпроат збільшує концентрацію фенобарбіталу у плазмі крові (через пригнічення печінкового катаболізму), що може викликати 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 збільшує концентрацію 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 терапії, з коригуванням дози за потреби.

Фенітоїн

Вальпроат знижує загальну концентрацію фенітоїну у плазмі крові. Крім того, вальпроат збільшує концентрацію вільної фракції фенітоїну і, як наслідок, можливість розвитку симптомів передозування (вальпроєва кислота витісняє фенітоїн із місць зв'язування з білками плазми та зменшує його печінковий катаболізм). Рекомендовано проводити клінічний контроль за станом пацієнта. При визначенні рівня фенітоїну у плазмі крові також слід оцінювати концентрацію вільної фракції препарату.

Карбамазепін

У разі сумісного застосування 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 і подовжує майже вдвічі 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 ламотриджину.

Фелбамат

Вальпроєва кислота може знижувати середній кліренс фелбамату до 16 %.

Руфінамід

Вальпроева кислота може викликати підвищення концентрації руфінамід у плазмі крові. Даний ефект залежить від концентрації вальпроєвої кислоти. Слід дотримуватися обережності при такій терапії, особливо у дітей, оскільки у них даний ефект більш значний.

Пропофол

Вальпроева кислота може викликати підвищення концентрації пропофолу у плазмі крові. При його 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 та вальпроату може призводити до незначного зниження кліренсу темозоломід, що не вважається клінічно значимим.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроат

Протиепілептичні засоби

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

Рівень метаболітів вальпроєвої 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 вальпроєвої кислоти на 22 – 50 % і, отже, збільшує її плазмові концентрації. Слід контролювати дозування вальпроату.

Протималярійні засоби

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

Препарати, що добре зв'язуються з білками

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

Вітамін К-залежні антикоагулянти

Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів може посилюватись після їх витіснення вальпроєвою кислотою з місць зв'язування з білками плазми. Слід ретельно контролювати показники протромбінового часу.

Циметидин або еритроміцин

У разі одночасного застосування циметидину або еритроміцину з вальпроєвою кислотою плазмова концентрація останньої може підвищуватись (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.

Інші взаємодії

Рекомендується з обережністю застосовувати вальпроат у поєднанні з новішими протиепілептичними препаратами, 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.

Кветіапін

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

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 спричинює 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, включаючи печінкову недостатність, 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 або дегенеративними захворюваннями. 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. 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. 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 препарату.

Пацієнтів (або їх рідних, якщо пацієнти – це діти) слід поінформувати про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою у разі появи таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи проведення 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 підвищеного ризику та із захворюваннями печінки в анамнезі.

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 зі саліцилатами, оскільки останні мають спільний метаболічний шлях.

На тлі застосування вальпроату, як і при застосуванні більшості протиепілептичних препаратів, може виникати ізольоване і транзиторне підвищення рівня трансаміназ, особливо на початку терапії. У такому випадку 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.

Панкреатит

Дуже рідко повідомлялося про випадки панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Пацієнтам, які мають нудоту, блювання або гострий біль у животі, слід негайно провести додаткове обстеження (включаючи визначення амілази у плазмі крові). Даний 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 негайно припинити.

Дівчатка, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки

«Програма запобігання вагітності»

Вальпроат має високий тератогенний потенціал, тому діти, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, мають високий ризик виникнення вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарський засіб Вінітел® протипоказаний у таких ситуаціях:

- у період вагітності, за винятком випадків відсутності відповідної альтернативної терапії (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови «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 зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значущість цих ризиків для дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
- 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 фахівцем, 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;
- видати Інформаційний буклет для пацієнта;
- упевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані із застосуванням вальпроату (Форма щорічного інформування про ризики).

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 у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до фахівця одразу ж після того, коли у дівчинки, яка приймає вальпроат, з'являється менструація;

- упевнитися 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 пацієнок, 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 повноліття.

Тест на вагітність

Перед початком терапії вальпроєвою кислотою необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна розпочинати жінкам репродуктивного віку, 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 репродуктивного віку, 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 перебігу епілепсії) на початку застосування естрогенвмісних препаратів або у разі

їхньої відміни.

Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.

Щорічний перегляд лікування фахівцем

Фахівець 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 і впевнитися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію.

Планування вагітності

Якщо жінка планує завагітніти, фахівець 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 жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення щодо планування сім'ї.

Вагітність

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до фахівця 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 фахівця 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 пацієнтки» 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 репродуктивного віку та з детальною інформацією про вимоги «Програми запобігання вагітності». «Посібник для пацієнтки» та «Картка пацієнтки» мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат.

Необхідно використовувати та належним чином заповнювати і підписувати «Щорічну форму інформування про ризики» на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом фахівцем.

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

Посилення судом

Як і у разі застосування інших 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 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 протиепілептичними препаратами 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 натрію.

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 карбапенему

Одночасне застосування вальпроату та карбапенему не рекомендоване.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням

Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних 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, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад, зі 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 ґенезу, 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 аурую. Тестування на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до рутинної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Запобіжні заходи

Аналіз крові

Перед початком терапії, оперативним втручанням, а також у випадку 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 з 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 зі системим червоним вовчаком

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

Порушення обміну сечовини

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

Збільшення маси тіла

Вальпроат дуже часто викликає 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 кетонові 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.

Дефіцит карнітинпальмітоїлтрансферази (CPT) II типу

Пацієнтів із дефіцитом карнітинпальмітоїлтрансферази (CPT) II типу слід попередити про підвищений ризик рабдоміолізу під час прийому вальпроату.

Алкоголь

Під час лікування вальпроатом не слід вживати алкогольні напої.

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 пропілпарагідроксibenзоат (E 217), які можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано у таких ситуаціях:

- у період вагітності, за винятком випадків відсутності відповідної альтернативної терапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вагітність

Тератогенність та вплив на розвиток

Застосування вальпроату у формі монотерапії або у складі політерапії асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. Доступні дані свідчать про те, що політерапія протиепілептичними лікарськими засобами, до яких входить вальпроат, асоціюється з підвищенням ризику вроджених вад розвитку порівняно з монотерапією вальпроатом.

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

У тварин тератогенний ефект було продемонстровано у мишей, щурів та кроликів.

Вроджені вади розвитку

Дані, отримані у результаті метааналізу, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % ДІ: 8,16 – 13,29). Такий ризик найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж у загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %.

Ризик серйозних вроджених вад розвитку у дітей після внутрішньоутробного впливу політерапії протиепілептичними препаратами, включаючи вальпроат, вищий, ніж при політерапії протиепілептичними препаратами 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 аномалій розвитку (малі вади розвитку) та значних вад розвитку. Найчастіше спостерігаються такі вади розвитку: дефекти розвитку нервової трубки, лицевий дизморфізм, розщілина 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 викликати 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 в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

Порушення фізичного та розумового розвитку

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може мати несприятливий вплив на розумовий та фізичний розвиток дітей. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, проте встановити на основі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. При застосуванні вальпроату в політерапії з іншими протиепілептичними препаратами у період вагітності ризики розвитку нервово-психічних розладів 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 даних ефектів, не визначений, тому можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

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

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 докази того, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

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

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

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

Естрогенвмісні препарати

Препарати, 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 знизити його ефективність (див. розділи

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Якщо жінка планує вагітність

Якщо жінка планує завагітніти, фахівець, 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 під час вагітності, за винятком випадків, коли не існує відповідного альтернативного лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Якщо жінка, яка застосовує вальпроат, завагітніла, її потрібно негайно направити до фахівця, щоб розглянути альтернативні варіанти лікування.

Під час вагітності тоніко-клонічні напади та епілептичний статус з гіпоксією у жінки можуть супроводжуватися особливим ризиком смерті матері та плода. Якщо, у виняткових обставинах, незважаючи на відомі ризики, застосування вальпроату під час 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 вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до фахівця, 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 знизити 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 у новонароджених

- Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому у новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов'язаний із тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізнити цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. У зв'язку з цим у новонароджених 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 під час 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).

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 вигодовування або про припинення/утримання від терапії вальпроатом з урахуванням користі від грудного вигодовування 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. розділ «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 сильне 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 препарату 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 день.

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 вдалось досягнути належного контролю, дозу може бути додатково збільшено до 2500 мг на добу.

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 вдалось 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 у 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 може знадобитися зменшення або збільшення дози пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. 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, лікування яких включало в себе вальпроєву кислоту, 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»).

Дівчатка, жінки репродуктивного віку

Лікування вальпроатом повинно бути ініційоване та контролюватися фахівцем, який має досвід лікування епілепсії. Вальпроат не слід застосовувати дівчаткам і жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат призначається та відпускається відповідно до «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Під час регулярних переглядів лікування необхідно ретельно зважувати переваги та ризики лікування вальпроатом.

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

Комбінована терапія

У разі початку терапії вальпроатом у пацієнтів, які вже приймають інші протиепілептичні препарати, 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, фенобарбітал та карбамазепін), може виникнути необхідність у підвищенні дози на 5 - 10 мг/кг/добу. Після повної відміни 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.

Примітка: У дітей, які потребують дози вище 40 мг/кг/добу, необхідно проводити контроль показників загального та біохімічного аналізу крові.

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

При передозуванні, при якому плазмові концентрації вальпроату вищі за максимальний терапевтичний рівень у 5 – 6 разів, малоймовірно 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. 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

Симптоматичне лікування на тлі постійного кардіо-респіраторного моніторингу стану пацієнта. У період до 10 – 12 годин після передозування вальпроату ефективним є промивання шлунка. Корисними можуть бути процедури гемодіалізу та гемоперфузії. Є дані про успішне застосування налоксону, іноді у поєднанні з активованим вугіллям перорально.

У випадках масивного передозування застосовують 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10000$); 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» та «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 протиепілептичними препаратами. У разі монотерапії вальпроатом випадки седації реєструвались 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 протиепілептичними препаратами (особливо із застосуванням фенobarбіталу або топірамату). Зазвичай дані 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 полікістозу яєчників (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

З боку ендокринної системи

Нечасто: синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (АДГ), 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).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: чоловіче безпліддя, синдром полікістозних яєчників.

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 каналців, що спричиняє глюкозурію, протеїнурію, 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.

Результати досліджень

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на згортання крові (наприклад, подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового 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.

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 у віці 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 підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції у ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та заявнику через форму зворотного зв'язку на вебсайті: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл або 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 100 мл або 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.