ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛЬПРОКОМ 300 хроно

(VALPROCOM 300 chrono)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

1 таблетка препарату Вальпроком 300 Хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 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.

Відомо, що у фармакологічних дослідженнях на тваринах вальпроат інгібував різні експериментально індуковані судоми (генералізовані і фокальні). Аналогічно і у людей протиепілептичний ефект вальпроату також може спостерігатися при різних типах епілепсії. Вальпроат, найімовірніше, діє шляхом посилення ГАМК-ергічної активності, інгібуючи або стримуючи розповсюдження електричного розряду.

У деяких дослідженнях *in vitro* спостерігалася стимулююча дія вальпроату на реплікацію ВІЛ-1. Однак цей ефект не дуже виражений і не є відтворюваним у всіх експериментах. Клінічні

наслідки цього спостереження у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів невідомі. Ці дані потрібно враховувати під час оцінки вірусного навантаження у разі застосування вальпроату натрію ВІЛ-1-інфікованим пацієнтам.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Біодоступність вальпроату в плазмі крові після його перорального прийому становить близько 100 %.

Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно наявний в плазмі крові у вигляді вальпроєвої кислоти.

Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно негайно всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Його абсорбція є постійною і тривалою. Тому немає піків концентрацій препарату в плазмі крові, а терапевтичні концентрації вальпроєвої кислоти краще підтримуються з часом.

Розподіл.

Об'єм розподілу вальпроєвої кислоти переважно обмежений кров'ю та позаклітинною рідиною, що зазнає швидкого обміну. Вальпроєва кислота переважно зв'язується з альбуміном плазми крові.

Зв'язування з білками є дозозалежним та насичуваним. При загальних рівнях препарату в плазмі крові 40−100 мг/л, як правило, 6−15 % вальпроєвої кислоти є незв'язаними.

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

Вальпроєва кислота виводиться під час діалізу, проте об'єм виведеної фракції є незначним (близько 10 %) внаслідок зв'язування діючої речовини з альбуміном.

Вальпроєва кислота проникає крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») як у тварин, так і в людей.

У тварин вальпроат перетинає плацентарний бар'єр приблизно в такій же кількості, як і у людей.

У кількох публікаціях було оцінено концентрацію вальпроату в пуповині новонароджених під час пологів у людей. Концентрація вальпроату в сироватці пуповини, що відповідає концентрації у плода, була схожою або незначно вищою за концентрацію в організмі матері.

При застосуванні 300 мг вальпроату жінкам, які годували груддю, вальпроєва кислота екскретувалась в грудне молоко (1−10 % від загальної концентрації в сироватці крові).

Необхідно приблизно 3−4 дні, а у деяких випадках більше, щоб досягти рівноважної концентрації вальпроєвої кислоти в сироватці крові при ініціюванні тривалого лікування препаратом Вальпроком 300 Хроно.

Ефективним терапевтичним діапазоном рівня вальпроєвої кислоти в плазмі крові, як правило, вважається рівень 40−100 мг/л (278−694 мкмоль/л). Якщо загальний рівень вальпроєвої кислоти в плазмі крові стійко перевищує 150 мг/л (1040 мкмоль/л), необхідне зниження добової дози.

Метаболізм.

Метаболізм препарату Вальпроком 300 Хроно переважно відбувається у печінці. Основними метаболічними шляхами є кон'югація з глюкуроновою кислотою та бета-окислення. На відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, вальпроат натрію не прискорює свою власну деградацію або деградацію інших речовин, таких як естрогени-прогестагени. Ця властивість вказує на те, що він не індукує ферменти, що входять до метаболічної системи цитохрому Р 450.

Виведення.

Протягом тривалого лікування середній період напіввиведення вальпроєвої кислоти з плазми крові у дорослих становить 10,6 години (але може коливатися від 5 до 20 годин), що є основою для схеми дозування два рази на добу. У доношених немовлят період напіввиведення становить 20-30 годин. Однак він швидко наближається до значень, характерних для дорослих, у міру того, як немовля дорослішає. Вальпроєва кислота виводиться переважно нирками. Невелика фракція залишається незміненою, але більша частина виявляється у сечі у вигляді метаболітів.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

У пацієнтів з нирковою недостатністю.

Рівень зв'язування з альбуміном знижений. Тому слід враховувати збільшення вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові і відповідним чином зменшувати дозу.

У пацієнтів літнього віку.

Були виявлені зміни фармакокінетичних параметрів, але вони були незначущими.

Таким чином, для підбору дози вирішальною є клінічна відповідь пацієнта (контроль нападів).

Дані доклінічних досліджень.

У дослідженнях на тваринах відмічалася тератогенна дія препарату у мишей, щурів та кролів.

Мутагенність. Результати генотоксичних досліджень індукції генних мутацій і хромосомних аберацій не вказували на наявність генотоксичних ефектів вальпроату *in vitro* (в тесті Еймса), в клітинах лімфоми мишей L5178Y у локусі тимідинкінази (аналіз лімфоми мишей). Також не було виявлено індукування активності щодо відновлення ДНК в первинній культурі гепатоцитів щурів. *In vivo* після перорального прийому вальпроат не індукував хромосомних аберацій у кістковому мозку щурів або домінантних летальних ефектів у мишей.

Однак у публікаціях повідомлялося про зростання кількості випадків пошкодження ДНК та хромосом (розриви ниток ДНК, хромосомні чи мікроядерні аберації) у гризунів після інтраперитонеального впливу вальпроату. Проте значущість цих результатів, отриманих після інтраперитонеального введення, невідома.

Статистично значне збільшення частоти сестринського хроматидного обміну (СХО) спостерігалося у пацієнтів, які приймали вальпроат, порівняно зі здоровими особами, які

вальпроат не приймали. Проте, можливо, ці результати неточні через вплив певних факторів. Два опублікованих дослідження частоти СХО у пацієнтів з епілепсією, яких лікували вальпроатом, порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, мали суперечливі результати. Біологічна значущість збільшення частоти СХО невідома.

Канцерогенність. Проводилися дворічні дослідження канцерогенності на мишах і щурах, які отримували пероральні дози вальпроату приблизно 80 і 160 мг/кг/добу (що є максимальними припустимими дозами для цих видів, але нижчими за максимальну рекомендовану дозу для людей на основі площі поверхні тіла). У самців щурів відмічалися підшкірні саркоми, а у самців мишей — гепатоцелюлярні карциноми та бронхіолярно-альвеолярні аденоми з незначно більшою частотою, ніж контрольні показники в паралельному дослідженні, проте порівнянні з контрольними показниками. Таким чином, вальпроат натрію не вважається канцерогенним.

Репродуктивна токсичність.

Ембріофетальний і постнатальний розвиток.

Тератогенні (вади багатьох систем органів) та ембріотоксичні ефекти були продемонстровані на мишах, щурах, кроликах і мавпах.

Повідомлялося про відхилення у поведінці в першому поколінні мишей і щурів після впливу під час їхнього внутрішньоутробного розвитку (*in utero)* клінічно значущих доз/кількостей вальпроату. У мишей також спостерігалися зміни поведінки в другому та третьому поколіннях, хоча в третьому поколінні вони були менш вираженими, після гострого впливу *in utero* в першому поколінні. Значущість цих результатів для людей невідома.

Фертильність.

У дослідженнях субхронічної та хронічної токсичності при повторному введенні вальпроату 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. При застосуванні переносимих доз (до 90 мг/кг/добу) впливу на чоловічі репродуктивні органи не відмічено. Зменшення маси яєчок спостерігалося лише при дозах, що перевищували максимальну переносиму дозу (від 240 мг/кг/добу внутрішньочеревно або внутрішньовенно) без пов’язаних гістопатологічних змін. Результат чутливості яєчок до впливу вальпроатів для педіатричної популяції невідомий.

Клінічні характеристики.

Показання.

Основним показанням до застосування препарату Вальпроком 300 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 як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами є ефективним при наступних захворюваннях:

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

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

- епілепсія із вторинною генералізацією;

- змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).

Лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними афективними розладами, при наявності протипоказань до застосування або непереносимості літію.

Профілактика рецидивів дистимічних епізодів у дорослих пацієнтів з біполярними розладами, у яких при лікуванні епізодів манії є терапевтична відповідь на терапію вальпроатом.

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 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

Гострий гепатит або хронічний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Панкреатит (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з

компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Печінкова порфірія.

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному 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»).

Не застосовувати у комбінації із звіробоєм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Протипоказано пацієнтам із системним первинним дефіцитом 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 антиконвульсанту.

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби. Вальпроєва кислота інгібує ізоферменти цитохрому P450 CYP2C9 і CYP3A. З огляду на це можуть бути передбачені метаболічні ефекти, яких можна очікувати. Особливо значущими є такі взаємодії:

Нейролептики, інгібітори МАО, антидепресанти і бензодіазепіни. Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно може посилювати дію інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, інгібітори моноамінооксидази (МАО), антидепресанти і бензодіазепіни. Тому необхідне клінічне спостереження та, ймовірно, коригування дози препарату.

Літій. Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Фенобарбітал. Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно підвищує концентрації фенобарбіталу в плазмі крові (за рахунок інгібування печінкового катаболізму) і може призводити до розвитку седативного ефекту, особливо у дітей. З огляду на це рекомендується клінічний моніторинг протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу у разі розвитку седативного ефекту; за необхідності визначають рівні фенобарбіталу в плазмі крові.

Примідон. Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно підвищує рівні примідону у плазмі крові із загостренням його побічних ефектів (седативний ефект). Ця взаємодія припиняється після тривалого застосування. Рекомендується клінічний моніторинг, особливо на початку комбінованої терапії, з коригуванням дози у разі необхідності.

Фенітоїн. На фоні застосування лікарського засобу Вальпроком 300 Хроно загальні концентрації фенітоїну в плазмі крові зменшуються. Зокрема, це призводить до збільшення вільної фракції фенітоїну з можливими ознаками передозування (вальпроєва кислота зміщує фенітоїн з його місць зв'язування з білками плазми крові і уповільнює його печінковий катаболізм). Тому рекомендується клінічний моніторинг. При визначенні рівнів фенітоїну в плазмі крові особливо слід враховувати його незв'язану форму.

Карбамазепін. Повідомлялося про прояви клінічної токсичності при застосуванні вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти в комбінації з карбамазепіном, оскільки вальпроат натрію / вальпроєва кислота може посилювати токсичні ефекти карбамазепіну. Показаний клінічний нагляд, визначення концентрацій препарату в плазмі крові та коригування дози обох антиконвульсантів.

Ламотриджин. Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно послаблює метаболізм ламотриджину і майже вдвічі збільшує середній період напіввиведення ламотриджину. Ця взаємодія може призводити до посилення токсичної дії ламотриджину, зокрема до виникнення тяжких шкірних реакцій. Повідомлялося про розвиток декількох серйозних шкірних реакцій, які розвивалися протягом перших 6 тижнів комбінованої терапії і частково зменшувалися при відміні такої терапії, а іноді – лише після відповідного лікування. Потрібно здійснювати ретельний клінічний контроль за станом пацієнта, а також, за потреби, слід коригувати дозу (зменшувати дозу ламотриджину).

Пенеми. Існує ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів нижче порога виявлення.

Зидовудин. На фоні застосування вальпроату натрію / вальпроєвої кислоти можуть підвищуватися концентрації зидовудину в плазмі крові, що збільшує ризик токсичної дії зидовудину.

Фелбамат. На фоні застосування лікарського засобу Вальпроком 300 Хроно середній показник виведення фелбамату може зменшуватися майже на 16 %.

Оланзапін. Вальпроєва кислота може знижувати концентрації оланзапіну в плазмі крові.

Руфінамід. Можливе збільшення концентрацій руфінаміду в плазмі крові, що залежить від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі застосування дітям, оскільки цей ефект більш виражений в цій популяції пацієнтів.

Кветіапін. Можливе підвищення ризику розвитку нейтропенії/лейкопенії.

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

Німодипін. Одночасне застосування німодипіну і вальпроєвої кислоти може підвищити концентрацію німодипіну в плазмі крові на 50 %.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту.

Протиепілептичні засоби. На фоні застосування протиепілептичних засобів з ефектом індукції ферментів (у тому числі *фенітоїну, фенобарбіталу, примідону, карбамазепіну*) концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові знижується. У разі застосування препарату у складі комбінованої терапії дози потрібно скоригувати відповідно до клінічної відповіді і

рівнів препарату в крові.

Супутнє застосування *фелбамату* і вальпроєвої кислоти може спричинити зниження кліренсу вальпроєвої кислоти на 22−50 % і, таким чином, призвести до дозозалежного збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти в сироватці крові. Необхідний моніторинг рівнів препарату в плазмі крові.

У разі призначення лікарського засобу разом із фенітоїном або фенобарбіталом може збільшуватися концентрація метаболіту вальпроєвої кислоти в сироватці крові. Через це стан пацієнтів, які отримують обидва препарати, необхідно ретельно контролювати щодо симптомів гіперамоніємії.

Мефлохін. На фоні застосування *мефлохіну* посилюється метаболізм вальпроєвої кислоти, а також відмічається судомоіндукуючий ефект. Таким чином, існує ризик виникнення епілептичних нападів протягом комбінованого застосування препаратів.

Препарати з високим ступенем зв'язування з білками. Одночасне застосування лікарського засобу Вальпроком 300 Хроно і речовин з високим рівнем зв'язування з білками (наприклад з *ацетилсаліциловою кислотою*) може призвести до збільшення концентрацій незв'язаної вальпроєвої кислоти в сироватці крові.

Циметидин або еритроміцин. При одночасному застосуванні з *циметидином* або *еритроміцином* існує ймовірність збільшення рівня вальпроєвої кислоти в сироватці крові (пригнічення печінкового метаболізму).

Карбапенеми. Повідомлялося про зменшення рівнів вальпроєвої кислоти в крові в разі одночасного застосування з карбапенемами (наприклад з паніпенемом, меропенемом та іміпенемом): рівні вальпроєвої кислоти протягом двох діб зменшуються на 60−100 %, що іноді супроводжується судомами. У зв'язку зі швидким розвитком і значним ступенем зниження рівня концентрацій вальпроєвої кислоти наслідки можливої взаємодії вальпроєвої кислоти і карбапенемів у пацієнтів, стан яких був стабільним при застосуванні вальпроєвої кислоти, вважаються неконтрольованими. Слід уникати супутнього застосування препарату з карбапенемами пацієнтам, у яких вдалося досягти стабілізації стану при застосуванні вальпроєвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо неможливо уникнути лікування цими антибіотиками, необхідно посилити моніторинг рівнів вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

Рифампіцин. На фоні застосування рифампіцину може зменшуватися рівень вальпроєвої кислоти в крові, що призводить до недостатнього терапевтичного ефекту. Тому може бути потрібне коригування дози вальпроату при його одночасному застосуванні з рифампіцином.

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування з *інгібіторами протеаз*, такими як *лопінавір* та *ритонавір*, збільшує концентрації вальпроату в плазмі крові.

Холестирамін. Одночасне застосування з *холестираміном* може призводити до зниження концентрацій вальпроату в плазмі крові.

Естрогенвмісні препарати. Вальпроат не знижує ефективність гормональних

контрацептивів, оскільки не індукує ферменти. Однак було показано, що естрогени та естрогенвмісні препарати індукують активність ферменту уридиндифосфат-глюкоронілтрансфераза (UGT) *in vitro* та *in vivo*. Ферменти UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7 відповідають за 40 % біотрансформації вальпроєвої кислоти.

Фармакокінетичні дослідження, наукові публікації та післяреєстраційні дослідження показали, що естрогенвмісні гормональні контрацептиви здатні підвищувати кліренс вальпроату, що може призвести до зниження концентрації вальпроату в сироватці крові та потенційного зниження ефективності вальпроату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», а також «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метамізол. Метамізол є індуктором деяких ізоферментів системи цитохрому Р450 і потенційним індуктором UGT, що беруть участь у біотрансформації вальпроату. Таким чином, метамізол може знижувати концентрації вальпроату в сироватці крові з потенційним зниженням терапевтичної ефективності вальпроату. Під час комбінованого застосування вальпроату і метамізолу лікар, який призначив терапію, повинен контролювати клінічну відповідь (контроль судом або епізодів манії) і розпочати регулярний відповідний моніторинг рівня вальпроату в сироватці крові. У разі зниження рівня вальпроату в сироватці крові, рецидиву епілептичних нападів або епізодів манії слід відкоригувати дозу відповідно до клінічної відповіді та рівня препарату в крові.

Метотрексат. Повідомлялося про випадки значного зниження рівня вальпроату в сироватці крові та появу таких клінічних симптомів, як судоми, протягом кількох годин після прийому метотрексату. Під час комбінованого застосування вальпроату і метотрексату лікар, який призначив терапію, повинен контролювати клінічну відповідь (контроль судом або епізодів манії) і розпочати регулярний відповідний моніторинг рівня вальпроату в сироватці крові.

Інші види взаємодії.

Ризик ураження печінки. Слід уникати одночасного застосування саліцилатів дітям через ризик токсичного ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування вальпроату й комбінованої протисудомної терапії підвищує ризик ураження печінки, особливо у дітей молодшого віку (див. розділ «Особливості застосування»). Під час комбінованої терапії вальпроатом та іншими потенційно гепатотоксичними протисудомними препаратами лікар повинен контролювати функцію печінки за допомогою клінічних та лабораторних обстежень. У разі виникнення значних відхилень у показниках печінки слід зменшити дозу або припинити лікування вальпроатом та/або супутніми потенційно гепатотоксичними препаратами.

Потенційно *гепатотоксичні лікарські засоби* і *алкоголь* можуть збільшувати гепатотоксичність вальпроєвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»).

Канабідіол. У клінічних дослідженнях та в наукових публікаціях повідомлялося про збільшення рівнів АЛТ [аланінамінотрансфераза] та АСТ [аспартатамінотрансфераза] в 3 рази від верхньої межі норми у пацієнтів різного віку, які отримували канабідіол у дозах від 10 до 25

мг/кг і вальпроат одночасно. Ризик підвищення рівня трансаміназ залежить від віку пацієнта (діти молодшого віку є більш вразливими), дози канабідіолу та основних значень трансаміназ. Крім того, супутній прийом клобазаму є додатковим фактором ризику підвищення рівня трансаміназ. Також повідомлялося, що одночасне застосування вальпроату й канабідіолу підвищує частоту виникнення тромбоцитопенії, діареї та втрати апетиту.

Під час комбінованої терапії вальпроатом і канабідіолом лікарям необхідно контролювати функцію печінки (особливо при одночасному застосуванні з клобазамом) та кількість тромбоцитів (див. розділ «Особливості застосування») за допомогою клінічних та/або лабораторних досліджень. У разі виникнення значних відхилень від норми слід зменшити дозу або припинити лікування вальпроатом та/або канабідіолом (див. підрозділи «Тяжкі розлади функції печінки», «Діти» розділу «Особливості застосування»).

Антагоністи вітаміну К. Оскільки вальпроєва кислота зазвичай не спричиняє індукції ферментів, застосування вальпроєвої кислоти не призводить до зниження загальних концентрацій *естрогену* і *прогестагену* в плазмі крові у жінок, які використовують засоби гормональної контрацепції.

З тієї ж причини застосування вальпроєвої кислоти також не призводить до зменшення загальних рівнів *антагоністів вітаміну К* в плазмі крові.

Однак на фоні застосування лікарського засобу Вальпроком 300 Хроно можливе збільшення вільної фракції *варфарину,* оскільки варфарин конкурентно витісняється з його сайтів зв’язування з альбуміном. Тому протягом лікування антагоністами вітаміну К потрібен посилений моніторинг рівнів протромбіну.

Топірамат та ацетазоламід. Супутнє застосування вальпроату і *топірамату* або *ацетазоламіду* асоціюється з енцефалопатією та/або гіперамоніємією. Стан пацієнтів, яким застосовують ці два препарати, необхідно ретельно контролювати щодо наявності симптомів гіперамоніємічної енцефалопатії.

Півалат-кон’юговані лікарські засоби.

Не рекомендується одночасне застосування вальпроату з півалат-кон’югованими лікарськими засобами, які знижують рівень карнітину (наприклад, цефдиторен півоксил, адефовір дипівоксил, півмецилінам), оскільки це може призвести до гіпокарнітинемії (див. розділ «Особливості застосування. Пацієнти з ризиком дефіциту карнітину»). Якщо одночасного застосування неможливо уникнути, пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо ознак і симптомів гіпокарнітинемії.

Клозапін. Одночасне лікування вальпроатами і клозапіном може підвищити ризик розвитку нейтропенії та міокардиту, спричиненого клозапіном. У разі необхідності одночасного застосування вальпроату і клозапіну потрібен відповідний ретельний моніторинг щодо обох явищ.

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Через високий тератогенний потенціал вальпроату діти, які зазнали впливу цього лікарського засобу внутрішньоутробно *(in utero)*, мають високий ризик вроджених вад розвитку та неврологічних порушень (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказано застосовувати в таких випадках:

Лікування епілепсії.

• Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказано застосовувати 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»).

• Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний 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.

• Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний вагітним жінкам (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

• Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо 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, має:

- у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, обов'язково 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 та усвідомлює 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 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 та 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 пацієнта;

• впевнитись, що пацієнтка розуміє небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані із застосуванням 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.

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 випадку планування вагітності або підозри на вагітність.

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, включаючи ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку (*in utero*).

• 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, 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.

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 в 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. Щодо застосування при епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст із досвідом ведення пацієнтів з епілепсією 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 з 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 у разі необхідності замінити альтернативним лікуванням (з використанням лікарських засобів (що не містять вальпроєву кислоту) або без) 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 тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Навчальні матеріали. Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам у питаннях уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали, де приділено додаткову увагу застереженням щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення розвитку нервової системи) вальпроату та надаються інструкції щодо застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та детальна інформація про вимоги Програми запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картка пацієнта мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат.

Необхідно використовувати та належним чином заповнювати і підписувати Форму щорічного інформування про ризики на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом спеціалістом і жінкою, яка планує вагітність або є вагітною.

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.

Ризик ураження печінки.

Умови виникнення. Відомі випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід показує, що найвищий ризик спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, зокрема це стосується дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними чи дегенеративними захворюваннями, включаючи мітохондріальні захворювання, такі 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 цей ризик значно знижується і поступово зменшується з віком (див. розділ «Особливості застосування. Діти»).

У більшості випадків ураження печінки виникало протягом перших 6 місяців лікування, найчастіше між 2 і 12 тижнем лікування.

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

- неспецифічні загальні симптоми, наприклад:

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

- анорексія, нудота, що іноді супроводжуються повторними випадками блювання та болю у животі;

- гематоми, носові кровотечі;

- локальні або генералізовані набряки;

- у пацієнтів з епілепсією — рецидив, 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.

Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи клінічні обстеження та лабораторні дослідження функції печінки. Повідомлялося про летальні випадки при нормальних показниках 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 потрібно детально вивчити історію хвороби, зокрема наявність у пацієнта або членів його сім'ї метаболічних захворювань, захворювань печінки, підшлункової залози та порушень згортання крові (див. розділ «Протипоказання»). Рекомендується дослідити у всіх пацієнтів функцію печінки і далі проводити періодичний моніторинг протягом 6 місяців, особливо у пацієнтів із групи ризику (див. розділ «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 разі рекомендується виконати більш розгорнуте лабораторне дослідження (див. нижче), переглянути, якщо потрібно, дозування препарату й повторювати аналізи з огляду на динаміку показників.

Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображують синтез білка, зокрема рівні протромбіну. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубіну та печінкових ферментів) необхідно негайно припинити терапію лікарським засобом Вальпроком 300 Хроно.

Одночасне застосування канабідіолу.

У пацієнтів, які одночасно застосовують вальпроат і канабідіол, слід визначати 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.

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

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

Пацієнти із системним червоним вовчаком.

Хоча відомо, що вальпроат натрію зумовлює імунологічні розлади лише у виняткових випадках, у пацієнтів із системним червоним вовчаком перед початком терапії препаратом слід оцінити співвідношення користь/ризик.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Цей ризик особливо високий у дітей раннього віку і зменшується

зі збільшенням віку пацієнта. Факторами ризику можуть бути тяжкі епілептичні напади, неврологічний дефіцит або протисудомна комбінована терапія (див. у цьому розділі підрозділ «Діти» нижче і підрозділ «Ризик ураження печінки» вище). Повідомлялося про випадки панкреатиту незабаром після початку лікування, а також після декількох років терапії вальпроатом. Печінкова недостатність, спричинена панкреатитом, підвищує ризик летального наслідку (див. у цьому розділі підрозділ «Діти» нижче).

Слід інформувати пацієнтів та членів їхніх сімей (якщо пацієнтами є діти) про необхідність негайного медичного обстеження (зокрема визначення рівнів ферментів підшлункової залози та відповідних додаткових обстежень) у разі появи гострого болю у животі і неспецифічних симптомів, таких як нудота, втрата апетиту, анорексія та/або блювота.

Якщо виявлено панкреатит, лікування вальпроатом слід припинити остаточно та розпочати альтернативне лікування основного захворювання залежно від клінічної картини.

Діти. Дітям віком до 3 років лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід призначати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. вище у цьому розділі підрозділи «Ризик ураження печінки» та «Панкреатит»). Як застережний захід, необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування всіх пацієнтів через ризик розвитку гепатотоксичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Утримання від їжі під час інтеркурентного захворювання збільшує ризик ураження печінки у дітей, які отримували вальпроат.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати підвищені концентрації циркулюючої вальпроєвої кислоти в крові та відповідно зменшувати дозування.

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 згортання крові) 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. розділ «Побічні реакції» підрозділи «Розлади з боку крові та лімфатичної системи» і «Результати досліджень»).

Недостатність ферментів циклу сечовини та ризик гіперамоніємії. У разі підозри на дефіцит ферменту циклу перетворення сечовини слід провести метаболічні дослідження до початку лікування через ризик розвитку гіперамоніємії при прийомі вальпроату (див. розділ «Протипоказання» і підрозділи цього розділу «Пацієнти з ризиком дефіциту карнітину» нижче та «Ризик ураження печінки» вище).

Пацієнти з ризиком дефіциту карнітину.

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.

Дефіцит карнітину може розвинутися або посилитися при застосуванні вальпроату. 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 підрозділ «Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням» нижче та підрозділ «Недостатність ферментів циклу сечовини та ризик 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»).

Пацієнтам слід порадити 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 додаткове застосування карнітину. При таких симптомах рівень карнітину в крові не обов'язково знижений. У цьому разі може знадобитися проведення додаткових досліджень для виявлення дефіциту карнітину.

Вальпроат варто застосовувати пацієнтам із первинним системним дефіцитом карнітину, який був скоригований, лише якщо користь від лікування вальпроатом переважає над ризиком і немає ніяких альтернативних варіантів лікування. Пацієнтам із вторинним системним дефіцитом карнітину слід призначати препарат після корекції цього дефіциту з особливою обережністю. Такі пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо рецидиву дефіциту карнітину.

Збільшення ваги.

На початку лікування слід поінформувати пацієнта про ризик збільшення маси тіла, і для зведення цього ефекту до мінімуму необхідно вжити відповідних заходів, які мають стосуватися переважно раціону харчування (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II. Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату. Для таких пацієнтів може бути доцільним прийом карнітину.

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 плацебоконтрольованих 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 (ТШПР), зокрема про синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформну еритему та ангіоневротичний набряк. Пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів та ретельно спостерігати за ними. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці тяжкі шкірні реакції або ангіоневротичний набряк, необхідно провести негайне обстеження пацієнта та лікування вальпроатом слід негайно припинити, якщо діагноз ТШПР або ангіоневротичний набряк підтверджено.

Вплив довготривалого лікування на метаболізм кісткової тканини. Повідомлялося про випадки зниження мінеральної щільності кісткової тканини, які можуть 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»).

Карбапенеми. Супутнє застосування лікарського засобу Вальпроком 300 Хроно і карбапенемів не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 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

асоційованих з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатія нез'ясованого походження, рефрактерна епілепсія (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресія психомоторних функцій, аксональна сенсомоторна нейропатія, міопатія, мозочкова атаксія, офтальмоплегія або ускладнена мігрень з потиличною аурою. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

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»).

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

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

Вміст натрію. Цей лікарський засіб містить 28,9 мг натрію у кожній таблетці. Це потрібно брати до уваги, якщо пацієнт дотримується суворої дієти з низьким вмістом натрію.

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.

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, за винятком випадків, коли виконуються умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Лікування та профілактика біполярного розладу - Вальпроат протипоказаний у період вагітності. - Вальпроат протипоказаний для застосування дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли виконуються умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Тератогенність та вплив на внутрішньоутробний розвиток після експозиції у пацієнтів жіночої та чоловічої статі.

Вальпроат продемонстрував здатність перетинати плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людей (див. розділ «Фармакокінетика»).

У жінок як монотерапія вальпроатом, так і комбінована терапія вальпроатом та іншими протиепілептичними засобами часто пов'язані з відхиленнями нормальної вагітності. Доступні дані свідчать про підвищений ризик тяжких вад розвитку та розладів центральної нервової системи при монотерапії та комбінованій терапії вальпроатом порівняно з таким у популяції, яка не отримувала вальпроат. У тварин тератогенний ефект був виявлений у мишей, щурів та кроликів (див. розділ «Дані доклінічних досліджень»).

Вроджені вади розвитку внаслідок внутрішньоутробного впливу.

Метааналіз, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показав, що у приблизно 11 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були тяжкі вроджені вади розвитку. Такий ризик 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, до якої входив вальпроат, вищий, ніж при комбінованій терапії протиепілептичними засобами без вальпроату. Цей ризик є дозозалежним, зокрема і при комбінованій терапії з використанням вальпроату. Проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшення кількості випадків незначних і значних вад розвитку. Найчастіше зустрічаються такі вади розвитку: дефекти розвитку нервової трубки (приблизно 2–3 %), лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок, органів сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти розвитку кінцівок (у тому числі білатеральна аплазія променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Вплив вальпроату *in utero* може також призвести до порушення або втрати слуху через вади вуха та/або носа (побічний ефект) та/або пряму токсичність для функції слуху. Відомо про випадки як однобічної, так і двобічної глухоти чи втрати слуху. Результати відомі не для всіх випадків. Коли результати було повідомлено, більшість випадків не були виявлені. Рекомендовано контролювати ознаки та симптоми ототоксичності.

Внутрішньоутробний вплив вальпроатів може спричинити вади розвитку очей (включаючи колобоми, мікрофтальм), які спостерігалися в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір (див. також розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування»).

Порушення розвитку нервової системи внаслідок внутрішньоутробного впливу вальпроату (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Наявні дані свідчать про те, що вальпроат може спричинити небажані ефекти на розумовий та фізичний розвиток дітей, які зазнали його впливу внутрішньоутробно. Ризик розвитку розладів нервової системи (у тому числі аутизму), 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 порівняно 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 у період внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, що застосовувався як монотерапія, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їхнього розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навики (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Є дані, що коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які під час внутрішньоутробного 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 розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією.

Доступні дані з другого дослідження, проведеного на основі Данського національного рецептурного реєстру, показують, що діти, які зазнали впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають підвищений ризик (приблизно в півтора рази вищий) розвитку симптомів синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) порівняно з популяцією, яка не отримувала лікування в дослідженні.

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 потенційного 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»).

Якщо жінка планує вагітність. При епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, спеціалісту з досвідом ведення пацієнта з епілепсією слід провести повторну оцінку лікування вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед запліднення ще 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.

При біполярних розладах, якщо жінка планує завагітніти, слід проконсультуватися зі

спеціалістом, який має досвід лікування біполярного розладу, а лікування вальпроатом — припинити та у разі необхідності замінити альтернативним лікуванням (з використанням лікарських засобів (що не містять вальпроєву кислоту) або без) перед зачаттям ще до того, як буде припинено контрацепцію.

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності може знизити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які можуть виникнути при будь-якій вагітності. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку внаслідок впливу вальпроату.

Вагітні жінки. При лікуванні біполярного розладу протипоказано застосовувати вальпроат під час вагітності. Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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 з гіпоксією у жінки супроводжуються особливим ризиком смерті вагітної і ненародженої дитини.

Якщо на підставі ретельної оцінки ризиків та користі вирішено продовжувати лікування вальпроатом під час вагітності, рекомендується зазначене нижче.

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 тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності.

Необхідно проводити спеціалізований пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода чи інших вад розвитку (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Ризик в неонатальному періоді. Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов’язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізняти цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. У зв’язку з цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові.

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

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

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

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) сприяють загальному підвищеному ризику 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, у дослідженні не оцінювався ризик ПНПР у дітей, народжених від чоловіків, які припинили прийом вальпроату більш ніж за 3 місяці до зачаття (що передбачає здійснення процесу 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 натрію потрапляє в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. Цей лікарський засіб може мати фармакологічний вплив на немовлят, яких годують груддю. Рекомендовано припинити годування груддю.

Фертильність. Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (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 «Дані доклінічних досліджень. Фертильність»).

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

Через можливі небажані ефекти вальпроат може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Вальпроком 300 Хроно – це форма препарату з уповільненим вивільненням діючої речовини, яка дозволяє зменшити максимальну та забезпечує більш рівномірну концентрацію діючої речовини у плазмі впродовж доби. Препарат приймати внутрішньо 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 у складі препарату інертна матриця не всмоктується у шлунково-кишковому тракті, вона виводиться у процесі випорожнення після вивільнення діючої речовини.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки. Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів. Лікування вальпроатом слід призначати дітям жіночої статі й жінкам репродуктивного віку тільки в тому випадку, коли інші види терапії є неефективними або не переносяться пацієнтами (див.

розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). У цьому випадку вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. В окремих випадках, коли вальпроат є єдиним варіантом лікування під час вагітності в жінок з епілепсією, його призначають як монотерапію в найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у лікарській формі з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові. Якщо лікарська форма з непролонгованим вивільненням, добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Чоловіки.

Рекомендується, щоб лікування лікарським засобом Вальпроком 300 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»).

Естрогенвмісні препарати.

Вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів. Проте естрогенвмісні препарати, зокрема гормональні контрацептиви, можуть підвищувати кліренс вальпроату, що може призвести до зниження концентрації вальпроату в сироватці крові з потенційним зниженням 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»).

Епілепсія.

Звичайна доза. Добову дозу необхідно визначати відповідно до віку і маси тіла пацієнта. Однак слід мати на увазі, що діапазон індивідуальної чутливості до вальпроату досить широкий. Оптимальну дозу необхідно визначати залежно від отриманої клінічної відповіді. При незадовільному контролі судом або при підозрі на можливість розвитку побічних реакцій може бути потрібне, окрім клінічного спостереження, визначення концентрацій лікарського засобу у плазмі крові.

Як монотерапія першої лінії.

Лікарська форма з пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в однократній добовій дозі. В ідеалі лікарський засіб слід приймати на початку прийому їжі. 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 пацієнтів літнього віку.

Якщо можливо, терапію препаратом Вальпроком 300 Хроно слід розпочинати поступово. Початкова добова доза становить 10–15 мг/кг, потім її слід підвищувати з інтервалом 2–3 дні, досягаючи рекомендованої добової дози приблизно через тиждень. Після досягнення необхідної дози лікарського засобу, який застосовують як монотерапію, наприклад 15 мг/кг/добу для осіб літнього віку, 20 мг/кг/добу для дорослих або підлітків, 25 мг/кг/добу для дітей, може бути необхідним спостереження протягом певного періоду часу. Якщо клінічна ефективність на цьому етапі є задовільною, слід і надалі дотримуватися цієї дози.

У рідкісних випадках, особливо при монотерапії, буває необхідним застосування добових доз, вищих за 25 мг/кг для осіб літнього віку, 30 мг/кг для дорослих або підлітків чи 35 мг/кг для дітей.

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

Застосування препарату Вальпроком 300 Хроно у комбінації з іншими протиепілептичними засобами.

Розпочинати застосування вальпроату натрію слід таким самим чином, як і при монотерапії першої лінії. Середня добова доза зазвичай ідентична дозі, рекомендованій для монотерапії. Однак у деяких випадках може бути необхідним збільшити дозу на 5-10 мг/кг у порівнянні з дозою при монотерапії препаратом.

Також слід враховувати вплив препарату Вальпроком 300 Хроно на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Вальпроком 300 Хроно.

Якщо планується поступово і повністю замінити попередньо застосовуваний протиепілептичний лікарський засіб на препарат Вальпроком 300 Хроно, то його слід застосовувати згідно з рекомендаціями для монотерапії першої лінії. Дозу певних попередніх лікарських засобів, особливо барбітуратів, одразу слід зменшити, після чого поступово знижувати їхню дозу до повної відміни. Відміна має тривати 2–8 тижнів.

Епізоди манії у пацієнтів з біполярними розладами.

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

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

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

Діти та підлітки: ефективність і безпека вальпроату для лікування епізодів манії, асоційованих

з біполярними розладами, не досліджувалися.

Профіль безпеки вальпроату у дітей див. у розділі «Побічні реакції».

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам з нирковою недостатністю може бути потрібне зменшення дози, а пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі — збільшення дози. Вальпроат натрію виводиться під час діалізу (див. розділ «Передозування»). Дозу слід змінювати відповідно до результатів клінічного спостереження за станом пацієнта (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Інформацію стосовно лікування епілепсії у дітей див. розділи «Показання», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози».

У пацієнтів віком до 18 років оцінка ефективності та безпеки препарату Вальпроком 300 Хроно для лікування маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами, не проводилася.

Передозування.

Клінічним проявом гострого значного передозування є кома, більш або менш глибока, що супроводжується гіпотонією м'язів, гіпорефлексією, міозом, пригніченням функції дихання, явищами метаболічного ацидозу, міокардіальною депресією, що призводить до гіпотензії, циркуляторного колапсу/шоку.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описано кілька випадків передозування з летальним наслідком.

Симптоми можуть варіювати; повідомлялося про початок епілептичних нападів при високих рівнях препарату в плазмі крові. Описано також кілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язаного з набряком головного мозку.

У разі передозування можлива гіпернатріємія через наявність натрію у складі вальпроату.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару має включати промивання шлунка, якщо після прийому препарату пройшло не більше 10-12 годин, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи.

У разі передозування вальпроату, що спричиняє гіперамоніємію, для нормалізації рівня аміаку можна ввести карнітин внутрішньовенно.

В окремих випадках успішно застосовували налоксон. При значному передозуванні були ефективними гемодіаліз і гемоперфузія.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за системами органів, частота їх виникнення визначена таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (≥ 1/10 000), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

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»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Застосування вальпроату може призвести до зниження рівня тромбоцитів, що часто залежить від дози і має тимчасовий характер (див. розділ «Особливості застосування. Аналіз крові»).

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку, еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз (див. розділ «Особливості застосування. Аналіз крові»).

Частота невідома: набута аномалія Пельгера — Гуета (переважно, але не виключно, спостерігається при мієлодиспластичному синдромі).

Результати досліджень.

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад, подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення [МНС]) . У публікаціях повідомлялося про розлад коагуляції, що відповідає хворобі Віллебранда типу I (див. «Особливості застосування. Аналіз крові»).

Рідко: дефіцит біотину / дефіцит біотинідази.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади (іноді необоротні), ступор, сонливість, судоми, погіршення пам’яті, головний біль, ністагм, нудота або запаморочення (у разі

внутрішньовенної ін’єкції запаморочення виникає через кілька хвилин після ін’єкції і, як правило, спонтанно минає ще через кілька хвилин).

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

Рідко: диплопія, оборотна деменція з атрофією головного мозку, когнітивні розлади.

Повідомлялося про декілька випадків гіперактивності та дратівливості на початку лікування, переважно у дітей.

Дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку неврологічних ефектів, таких як сплутаність свідомості (що, як правило, легко зникають), у пацієнтів, яким вальпроат натрію застосовували в комбінації з іншими протиепілептичними засобами, переважно фенобарбіталом, без поступового впровадження застосування препарату.

На тлі застосування вальпроату спостерігалися випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми/енцефалопатії. Вони були або ізольованими, або супроводжувалися рецидивом судом, з приводу яких проводилося лікування, і регресували після відміни препарату або зниження його дози. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату натрію.

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: глухота (іноді необоротна).

Частота невідома: тинітус.

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

Нечасто: плевральний випіт (еозинофільний).

Шлунково-кишкові розлади.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль в епігастральній ділянці, діарея, які зазвичай минають через кілька днів без відміни препарату. Частоту розвитку цих розладів можна суттєво зменшити шляхом дуже поступового початку застосування вальпроату (у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою) та застосування препарату на початку прийому їжі. Таким пацієнтам показане симптоматичне лікування.

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. у розділі «Особливості застосування» підрозділи «Панкреатит» і «Діти»).

Рекомендується своєчасне проведення медичної оцінки (дослідження рівня ферментів підшлункової залози, інші відповідні огляди) усіх пацієнтів, які застосовують вальпроат натрію / вальпроєву кислоту, за наявності в них гострого болю в животі.

Розлади гепатобіліарної системи

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

Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, іноді з летальним наслідком, у пацієнтів, терапія яких включала вальпроат (див. розділи «Особливості застосування. Ризик ураження печінки», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ризик ураження печінки»).

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, тубулоінтерстиційний нефрит, синдром Фанконі, але патофізіологічний механізм якого до цього часу не з'ясований.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: гіперчутливість, транзиторна та/або дозозалежна алопеція, ураження нігтів та нігтьового ложа.

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання.

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системною симптоматикою) або синдром медикаментозної гіперчутливості до препарату, порушення росту волосся (такі як незвичайна текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

Частота невідома: гіперпігментація.

Ендокринні розлади.

Нечасто: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія у жінок (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогенна алопеція та/або збільшення рівнів андрогенних гормонів).

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

Частота невідома: відхилення у рівнях статевих гормонів (наприклад, тестостерону, фолікулостимулювального гормону, лютеїнізувального гормону та пролактину (див. також «Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз» нижче і розділ «Дані доклінічних досліджень»).

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: збільшення маси тіла (у 5–10 % пацієнтів), зокрема у підлітків і молодих жінок. Оскільки збільшення маси тіла може призвести до погіршення клінічних симптомів синдрому полікістозних яєчників, масу тіла необхідно ретельно контролювати.

Часто: гіпонатріємія.

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

* Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без будь-яких істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, необхідні додаткові обстеження (див. також у розділі «Особливості застосування» підрозділи «Недостатність ферментів циклу сечовини та ризик гіперамоніємії» і «Пацієнти з ризиком дефіциту карнітину»).

Частота невідома: дефіцит карнітину (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Розлади з боку судин.

Часто: кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: васкуліт.

Загальні розлади.

Нечасто: нетяжкі периферичні набряки, гіпотермія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея (див. «Ендокринні розлади» вище, а також розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю. Фертильність» та «Дані доклінічних досліджень»).

Частота невідома: безпліддя в чоловіків, полікістоз яєчників, відхилення в спермограмі. Відомо про випадки зменшення об’єму яєчок, у яких не вдалося чітко встановити зв’язок із вальпроатом (див. «Ендокринні розлади» вище, а також розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю. Фертильність» та «Дані доклінічних досліджень»).

Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток.

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів, які отримували тривале лікування вальпроатом. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений.

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

Розлади з боку психіки.

Часто: сплутаність свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, порушення уваги*.

Рідко: анормальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

*Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.

Діти.

Профіль безпеки вальпроату у дітей такий же, 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. Маленькі діти також мають підвищений 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 важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про 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 застосовувати лікарський засіб 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 10 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.

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.