

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.09.14 № 652
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2169/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
19.05.2017 № 543

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.

Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує ГАМК-трансферазу, гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивацію), стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т.ч. гальмівні стрес-лімітуючі), знижує збудливість та судомну готовність моторних зон головного мозку.

Проявляє транквілізуючі властивості, знижує почуття страху, покращує психічний стан і настрій хворих. Високоєфективний при абсансах і скроневих псевдоабсансах, малоефективний при психомоторних нападах.

Відомо, що в фармакологічних дослідженнях вальпроат інгібував різні експериментально індуковані судоми (генералізовані і фокальні). Аналогічно і у людей протиепілептичний ефект вальпроату також може спостерігатися при різних типах епілепсії.

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 при оцінці вимірювань вірусного навантаження при застосуванні вальпроату натрію ВІЛ-1-інфікованим пацієнтам.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Біодоступність препарату – приблизно 100 %.

Препарат Вальпроком Хроно наявний в плазмі крові у вигляді вальпроєвої кислоти.

Препарат Вальпроком 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.

Зв'язування з білками крові відбувається в основному з альбуміном і є дозозалежним та насичуваним. При загальній концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові 40-100 мг/л частка її вільної фракції становить зазвичай 6-15 %.

Рівень вальпроєвої кислоти у спинномозковій рідині подібний до концентрації незв'язаної речовини, її у плазмі крові (близько 10 %).

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

Терапевтична ефективність препарату виявляється при концентрації його у плазмі крові від 40 до 100 мг/л (278-694 мкмоль/л). При регулярному прийомі препарату Вальпроком Хроно рівноважна концентрація встановлюється на 3-4-й день терапії, у деяких випадках – через триваліший період часу. У разі утримання загального рівня вальпроєвої кислоти в плазмі крові понад 150 мг/л (1040 мкмоль/л) необхідне зниження добової дози. Понад 96 % препарату піддається інтенсивному метаболізму в печінці, 90-95 % зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном. Препарат проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, крізь плацентарний бар'єр, при застосуванні препарату Вальпроком Хроно жінками, які годують груддю, вальпроєва кислота екскретується в грудне молоко (1-10 % від загальної концентрації в сироватці крові).

Метаболізм.

Метаболізм препарату Вальпроком 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. Таким чином, слід враховувати збільшення вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові, що є наслідком цього, 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).

Клінічні характеристики.

Показання.

Основним показанням до застосування препарату Вальпроком 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.

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

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

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

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби.

Вальпроєва кислота інгібує ізоферменти цитохрому P450 (CYP2C9 і CYP3A). Тому метаболічні ефекти, яких можна очікувати, можуть бути передбачені, з огляду на відповідні дані. Одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити судоми або знижувати судомний поріг, повинно бути враховане або не рекомендоване чи взагалі протипоказане, залежно від можливого ризику.

Більшість антидепресантів (іміпраміни, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), інгібітори моноаміноксидази (МАО), бензодіазепіни, нейролептики (фенотіазини та бутирофенони), мефлохін, хлорохін, бупропріон, трамадол. У зв'язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

З мефлохіном – ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію у зв'язку з посиленням метаболізму вальпроєвої кислоти та конвульсантним ефектом мефлохіну.

З препаратами звіробою – ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові та зменшення ефективності препарату.

Комбінації, що не рекомендуються.

З ламотриджином – натрію вальпроат послаблює метаболізм ламотриджину і майже вдвічі збільшує середній період напіввиведення ламотриджину.

Ця взаємодія може призвести 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 або іноді – лише після відповідного лікування. Таким чином, рекомендується здійснювати клінічний моніторинг, а також у разі потреби здійснювати коригування дози (зменшувати

дозу ламотриджину).

З карбапенемовими засобами (паніпенем, меропенем, іміпенем) – повідомлялося про зменшення рівнів вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з карбапенемовими засобами, в результаті чого рівні вальпроєвої кислоти протягом 2-х діб зменшуються на 60-100 %, що іноді супроводжується судомою. У зв'язку зі швидким та значним зменшенням концентрації препарату одночасного застосування карбапенемових засобів у стабілізованих пацієнтів, які приймають вальпроєву кислоту, необхідно уникати. Якщо лікування цими антибіотиками уникнути неможливо, то слід здійснювати ретельний моніторинг рівня натрію вальпроату в крові.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні.

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

З фенітоїном (та, як екстраполяція, фосфенітоїн) – змінюється загальна концентрація фенітоїну у плазмі крові; виникає ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму в печінці під впливом фенітоїну. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних засобів у плазмі крові та, можливо, корекція їх дозування.

З карбамазепіном – спостерігається збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну у плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При сумісному застосуванні препарату Вальпроком Хроно з карбамазепіном рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій обох препаратів у плазмі крові та корекція їхнього дозування.

З фенобарбіталом, примідоном – препарати прискорюють виведення препарату Вальпроком Хроно з організму і в такий спосіб знижують його ефективність. Крім того, відбувається збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону у плазмі крові з появою ознак їх передозування (седативний ефект), зазвичай у дітей. Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седативності, а також визначення рівнів обох протиепілептичних препаратів у крові.

З топіраматом або ацетазоламідом – ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії під впливом вальпроєвої кислоти при її застосуванні в комбінації з топіраматом або ацетазоламідом. Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у випадку появи будь-яких симптомів, що вказують на виникнення цих явищ.

З фелбаматом – зменшує показник виведення вальпроєвої кислоти на 22-50 %, і тому відбувається збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові та ризик передозування. Вальпроєва кислота може зменшувати середній показник виведення фелбамату майже на 16 %. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрації фелбамату у плазмі крові та, можливо, корекція дози препарату Вальпроком Хроно під час лікування фелбаматом та після його відміни.

З рифампіцином – може зменшувати рівень вальпроату в крові, що призводить до зниження його терапевтичного ефекту. При застосуванні вальпроату одночасно з рифампіцином може знадобитися корекція дози вальпроату.

З зидовудиною – застосування вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти може призводити до вираженого збільшення плазмової концентрації зидовудину, при цьому підвищується ризик токсичного впливу зидовудину.

З руфінамідом – вальпроєва кислота може обумовлювати підвищення концентрацій руфінаміду в плазмі крові. Це підвищення є залежним від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі застосування дітям, оскільки цей ефект більш виражений в цій популяції пацієнтів.

З кветіапіним – одночасне застосування вальпроату і кветіапіну може підвищити ризик розвитку нейтропенії/лейкопенії.

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

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

Комбінації, які слід брати до уваги.

З *німодипіном* (перорально, та, як екстраполяція, парентерально) – посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (послаблення метаболізму вальпроєвою кислотою).

Інші види взаємодії.

З *циметидином*, *еритроміцином* та *ізоніазидом* - підвищення сироваткових рівнів вальпроату як результат сповільнення печінкового метаболізму при одночасному застосуванні з циметидином, еритроміцином та ізоніазидом.

Слід уникати одночасного застосування препарату Вальпроком Хроно і *саліцилатів* з огляду на те, що ці препарати метаболізуються однаковим шляхом, при цьому відбувається витіснення вальпроєвої кислоти зі зв'язку з білками і можливе посилення її дії.

З *літієм* – натрію вальпроат не впливає на рівень літію у сироватці крові.

З *пероральними контрацептивами* – вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції. З цієї ж причини він не зменшує загальну плазмову концентрацію *антагоністів вітаміну К*. Однак, на фоні застосування препарату Вальпроком Хроно з *антикоагулянтами* та *ацетилсаліциловою кислотою* може призвести до посилення тенденції до кровотечі. Наприклад, при застосуванні препарату Вальпроком Хроно може відмічатися збільшення вільної фракції варфарину, оскільки варфарин конкурентно витісняється з його сайтів зв'язування з альбуміном. Тому протягом лікування антагоністами вітаміну К слід здійснювати особливо посилений моніторинг рівнів протромбіну.

Одночасне застосування вальпроату з *оланзапіном* може збільшити ризик розвитку нейтропенії, тремору, сухості у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розлади мовлення та сонливість.

Потенційно *гепатотоксичні лікарські засоби* і *алкоголь* можуть збільшувати гепатотоксичність вальпроєвої кислоти.

Рекомендується з обережністю застосовувати натрію вальпроат у комбінації з новими протиепілептичними засобами, фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості яких можуть бути недостатньо визначені.

Особливості застосування.

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжких нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. Насамперед це може спостерігатися при змінах у схемі комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або може бути пов'язане з фармакокінетичною взаємодією, токсичністю або передозуванням.

Вальпроат натрію, що є однією з діючих речовин препарату Вальпроком Хроно, в організмі людини перетворюється у вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, що піддаються такій же трансформації, для уникнення передозування вальпроєвої кислоти (наприклад, дивальпроат, вальпролід).

Діти жіночої статі / підлітки жіночої статі / жінки репродуктивного віку / вагітні жінки.

Через високий тератогенний потенціал та ризик порушень розвитку в немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Вальпроком Хроно не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли альтернативні методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Користь та ризик застосування цього препарату повинні ретельно переглядатись при регулярному оцінюванні лікування, при статевому дозріванні та в негайному порядку, коли жінка репродуктивного віку, яка приймає препарат Вальпроком Хроно, планує вагітність або завагітніла. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування цим лікарським

засобом та повинні бути повідомлені про ризики, пов'язані із застосуванням препарату Вальпроком Хроно під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Зокрема, лікар, який призначає препарат, повинен впевнитись, що пацієнтка розуміє:

- суть та важливість ризиків, пов'язаних із впливом препарату під час вагітності, зокрема тератогенних ризиків та ризиків порушень розвитку;
- необхідність використання ефективних засобів контрацепції;
- необхідність регулярного оцінювання лікування;
- необхідність негайного звернення до лікаря у разі планування або ймовірного настання вагітності.

По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування вальпроатом можна продовжувати тільки після переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки.

Тяжке ураження печінки.

Умови виникнення.

Існують поодинокі повідомлення про тяжкі або іноді й летальні ураження печінки. Досвід показує, що найвищий ризик, особливо у випадку одночасного прийому інших протиепілептичних препаратів, 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 або дегенеративними захворюваннями.

У дітей віком від 3 років ризик значно знижується, який поступово знижується з віком.

У більшості випадків таке ураження печінки відзначалося протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2-12 тижнів, та найчастіше – при комплексній протиепілептичній терапії.

Рекомендується проінформувати пацієнта (якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі описаних клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби.

Ознаки, на які треба звернути увагу.

Ранній діагноз гепатотоксичності базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати симптоми, які можуть передувати жовтяниці, та інші симптоми, які свідчать про гепатотоксичність:

- *загальні симптоми та ознаки (зазвичай з'являються раптово):* наприклад, сонливість, астенія, сплутаність свідомості, збуджений стан, анорексія, біль у животі, блювання, кровоточивість та набряк;
- *рецидив епілептичних нападів:* незважаючи на дотримання розпоряджень лікаря.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування. Під час лікування необхідно регулярно контролювати функціональні проби печінки (рівень амінотрансфераз, білірубіну, загального білка), згортання крові (протромбіновий час, фібриноген, фактор VIII), кількість тромбоцитів, активність ліпази та альфа-амілази в сечі. При виявленні аномально низького рівня протромбіну, особливо при одночасному зниженні рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівня білірубіну і трансаміназ, лікування вальпроатом необхідно негайно припинити. Ризик розвитку побічних ефектів з боку печінки підвищений при комбінованій терапії з іншими антиепілептиками.

Як застережний захід та при одночасному застосуванні слід також припинити терапію саліцилатами, оскільки вони мають однаковий метаболічний шлях. Слід повторно виконати лабораторні аналізи залежно від виявлених змін показників.

Панкреатит.

Рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді завершувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Панкреатит найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів із тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку,

або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію. Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик виникнення летальних випадків значно зростає.

У пацієнтів із гострим абдомінальним болем чи такими шлунково-кишковими симптомами, як нудота, блювання та/або анорексія, слід провести диференціальну діагностику з панкреатитом і при підвищенні рівнів трансаміназ негайно відмінити препарат та вжити альтернативних терапевтичних заходів.

Пацієнт та/або його родина повинні негайно звернутися за медичною допомогою при появі симптомів панкреатиту (таких як біль у животі, нудота та блювання). При наявності симптомів, які свідчать про панкреатит, слід провести медичне обстеження, включаючи визначення рівня ліпази та/або амілази у плазмі крові. При підозрі на панкреатит застосування препарату Вальпроком Хроно слід терміново припинити.

Як запобіжний захід, враховуючи ризик гепатотоксичності, не слід застосовувати одночасно з цим препаратом похідні саліцилової кислоти.

У дітей віком до 3 років препарат Вальпроком Хроно слід застосовувати лише в якості монотерапії. У пацієнтів цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після зважування клінічних переваг та ризику ураження печінки або панкреатиту. Разом з цим не слід застосовувати саліцилати дітям віком до 16 років (див. довідкову інформацію аспірин/саліцилатів щодо синдрому Рея).

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та травного тракту (анорексія, блювання, випадки цитолізу), летаргією або комою в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у випадку летального наслідку немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування препаратом Вальпроком Хроно необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натщесерце та після прийому їжі.

Необхідно контролювати вільну концентрацію вальпроевої кислоти в крові хворих із нирковою недостатністю і при її збільшенні відповідно зменшувати дозу препарату.

Вальпроат натрію підвищує ризик гіперамоніємії у пацієнтів із порушенням циклу утворення сечовини. Застосування вальпроату натрію для таких пацієнтів слід уникати. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором або комою. Хоча у процесі лікування вальпроатами надзвичайно рідко виникають порушення функцій імунної системи, можливу користь від застосування препарату Вальпроком Хроно необхідно порівняти з потенційним ризиком при призначенні препарату пацієнтам із системним червоним вовчаком.

Перед початком терапії або хірургічної операції, у випадку спонтанних гематом або кровотеч рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі і коагуляційні тести).

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про можливість збільшення маси тіла, що може бути фактором ризику розвитку синдрому полікістозу яєчників у жінок. Тому масу тіла пацієнтів слід ретельно моніторувати та необхідно вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму.

Порушення інтелектуального розвитку.

(Див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Клінічні дані свідчать про те, що діти, які зазнали впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають вищий ризик порушення інтелектуального розвитку.

Суїцидальні думки та поведінка.

Повідомлялося про випадки виникнення суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів, що лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробувань протиепілептичних лікарських засобів виявив незначне зростання ризику суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього зростання невідомий, а доступні дані не виключають можливості підвищення ризику суїциду при прийомі препарату Вальпроком Хроно.

Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення ознак депресії, схильності до самоушкодження, суїцидальних думок або поведінки. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки

слід негайно звернутися по медичну допомогу. Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) тип II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Вплив довгострокового 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 нез'ясований (див. розділ «Побічні реакції»).

Карбапенеми.

Супутнє застосування препарату Вальпроком 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 гену, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та випадки смерті через порушення функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез'ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурую.

Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на діагностичні методи.

Оскільки вальпроат натрію виводиться із сечею частково у формі кетонів, він може обумовити псевдопозитивні результати при дослідженні сечі на наявність ацетону.

Алкоголь.

Під час лікування препаратом Вальпроком Хроно протипоказане вживання алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вальпроком Хроно не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Жінки репродуктивного віку під час лікування цим препаратом повинні використовувати ефективні засоби контрацепції. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням.

Ризик, пов'язаний із впливом вальпроату під час вагітності.

Як монотерапія вальпроатом, так і політерапія, що містить вальпроат, асоційовані з негативними наслідками вагітності. Наявні дані свідчать про те, що протиепілептична політерапія, одним із препаратів якої є вальпроат, асоціюється з більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом, у 3-4 рази вищий, ніж серед загальної популяції (приблизно 3 %).

Вроджені вади розвитку.

Повідомлялось, що при метааналізі, 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 в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2-3 %. Цей ризик є дозозалежним, проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Наявні дані свідчать про збільшену частоту рідкісних та частих вад розвитку.

Найчастіше зустрічаються вади, пов'язані з порушенням закриття ембріональної нервової трубки (приблизно 2-3 %): мієломенінгоцеле, розщеплення хребта, які можна діагностувати у пренатальному періоді; дисморфія обличчя, розщеплення губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, органів сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти кінцівок (в тому числі білатеральна аплазія променевої кістки), та множинні аномалії різних систем організму.

Необхідне спеціальне пренатальне обстеження пацієнтки з метою виявлення порушень зарощення нервової трубки або інших аномалій розвитку плода протягом перших місяців вагітності. Найважливішими факторами ризику виникнення побічних вроджених вад розвитку було застосування вальпроатів у дозах, що перевищують 1000 мг на добу, та комбіноване застосування з іншими протисудомними засобами.

Порушення розвитку.

Відомо, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є додозалежним, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Точний період вагітності, під час якого існує ризик даних ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена. Повідомлялось, що дослідження за участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30-40 % випадків відзначались затримки їх розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (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 при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7-10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів.

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

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

Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинути симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

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

Якщо жінка планує вагітність.

Якщо жінка планує вагітність, необхідно розглянути можливість застосування інших методів лікування. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням.

Лікування вальпроатом не слід припиняти без переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки. Якщо на підставі ретельної оцінки ризиків та користі вирішено продовжувати лікування вальпроатом під час вагітності, рекомендується нижчезазначене.

Якщо не можна уникнути застосування вальпроату натрію (або немає альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та надавати перевагу застосуванню форм пролонгованої дії, а якщо це неможливо, то розподілити дозу на декілька прийомів, щоб уникнути досягнення максимальних концентрацій вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Застосування добавок, які містять фолати, перед вагітністю може знизити ризик дефектів розвитку нервової трубки плода, що є характерним для будь-якої вагітності.

Проте наявні доказові дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

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

У період вагітності, якщо продовжується лікування вальпроатами, рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та, у разі можливості, уникати доз, що перевищують 1000 мг на добу. У матері перед пологами, а також у новонародженого слід провести коагуляційні тести, зокрема, визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену у плазмі крові та час згортання крові (активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)).

Ризик в неонатальному періоді.

У новонароджених, матері яких у період вагітності приймали вальпроати, можливе виникнення геморагічного синдрому. 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 відрізнити 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 розвинути синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Період годування груддю.

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

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

Фертильність.

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (див. розділ «Побічні реакції»). У випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція є оборотною та зникає після припинення лікування препаратом.

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

Вальпроком Хроно впливає на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами в зв'язку з можливим розвитком побічних реакцій. Пацієнтів слід попередити про ризик розвитку сонливості, особливо у разі протисудомної політерапії або при застосуванні препарату в комбінації з бензодіазепінами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Вальпроком 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.

Лікування епілепсії.

Добову дозу препарату та тривалість лікування визначає лікар залежно від віку та маси тіла пацієнта, враховуючи широкий спектр індивідуальної чутливості до вальпроату.

Оптимальна доза препарату Вальпроком Хроно встановлюється на основі клінічної відповіді. Інколи може бути доцільним визначення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові, наприклад, у випадках, коли не вдається досягнути адекватного контролю над нападами або є загроза розвитку побічних ефектів. Терапевтичним вважається діапазон концентрації 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Пероральна монотерапія першої лінії.

Застосування форми препарату Вальпроком Хроно з пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в однократній добовій дозі.

Середня добова доза вальпроату, яку бажано приймати на початку прийому їжі, найчастіше становить:

- 25 мг/кг для новонароджених і дітей;
- 20-25 мг/кг для підлітків;
- 20 мг/кг для дорослих;
- 15-20 мг/кг у пацієнтів літнього віку.

Початкова добова доза вальпроату становить 10-15 мг/кг, потім дозу слід поступово збільшувати до досягнення оптимальної дози.

Якщо пацієнт не приймає будь-які інші протиепілептичні препарати, дозу слід збільшувати поступово з інтервалом у 2-3 доби, щоб досягти оптимальної дози приблизно через тиждень.

Для пацієнтів, які приймають інші протисудомні препарати, лікування препаратом Вальпроком Хроно слід розпочинати поступово, щоб досягнути клінічно ефективної дози приблизно впродовж 2 тижнів, після чого, залежно від ефективності лікування, зменшувати дози препаратів, що приймаються одночасно. Може бути ініційовано фазу спостереження, якщо при застосуванні препарату у вигляді монотерапії досягнуто таких доз: 15 мг/кг/добу у літніх пацієнтів, 20 мг/кг/добу у дорослих та підлітків і 25 мг/кг/добу у дітей і немовлят. Якщо клінічна ефективність є задовільною, досягнуту дозу необхідно підтримувати на цьому рівні. Добові дози понад 25 мг/кг у літніх пацієнтів, понад 30 мг/кг у дорослих і підлітків і понад 35 мг/кг у дітей і немовлят, особливо при застосуванні вальпроату як монотерапії, є рідко необхідними. Якщо при застосуванні препарату в цьому діапазоні доз не вдалося досягти адекватного контролю, дозу можна збільшувати надалі. Добові дози понад 50 мг/кг бажано розділити на 3 прийоми на добу. У таких випадках необхідно посилити клінічний моніторинг і контроль лабораторних показників (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі необхідності застосування комбінації препарату Вальпроком Хроно з іншими протиепілептичними засобами їх слід вводити в схему лікування поступово.

Застосування препарату Вальпроком Хроно у комбінації з іншими протиепілептичними засобами.

При призначенні в комбінації з іншими протиепілептичними засобами застосування вальпроату натрію необхідно розпочинати поступово, як і при застосуванні препарату як монотерапії першої лінії. Середня добова доза, як правило, є аналогічною такій при застосуванні препарату як 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 Хроно на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Вальпроком Хроно.

Перехід від терапії іншими протиепілептичними засобами на застосування препарату Вальпроком Хроно як монотерапії має бути поступовим, так само, як і ініціювання застосування препарату Вальпроком Хроно як монотерапії першої лінії. При ініціюванні терапії препаратом Вальпроком Хроно дозу деяких інших протиепілептичних засобів, переважно барбітуратів, необхідно поступово зменшувати протягом 2-8 тижнів до повного припинення.

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

Рекомендована початкова доза – 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.

Дозу можна корегувати залежно від індивідуальної клінічної відповіді. Максимальна доза не повинна перевищувати 3000 мг на добу.

Рекомендована підтримуюча доза лікування при біполярних розладах – 1000-2000 мг на добу.

Профілактика рецидивів маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами.

Доза препарату, що застосовується для профілактики рецидивів, повинна бути найнижчою можливою, при якій досягається адекватний контроль гострих маніакальних симптомів. Не перевищувати максимальну добову дозу 3000 мг.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки.

Терапію вальпроатом слід розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів. Терапію препаратом слід розпочинати лише у разі, коли інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Кожного нового візиту необхідно виконувати ретельну переоцінку співвідношення користь/ризик лікування вальпроатом у рамках регулярного контролю терапії. Терапію вальпроатом бажано призначати у вигляді монотерапії та у найнижчій ефективній дозі, бажано у лікарській формі подовженого вивільнення, щоб уникнути високих максимальних концентрацій препарату в плазмі крові. Добову дозу слід поділити щонайменше на два окремі прийоми.

Діти.

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

Передозування.

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

При значному передозуванні може виникнути кома поверхнева або глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, гіпорексисією, міозом, пригніченням функції дихання та явищами метаболічного ацидозу, можлива внутрішньочерепна гіпертензія, пов'язана з набряком мозку, циркуляторний колапс/шок.

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

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

Лікування. Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне: промивання шлунка, якщо після прийому препарату пройшло не більше 10-12 годин, забезпечення осмотичного діурезу, моніторинг та корекція функціонального стану серцево-судинної та дихальної систем.

У декількох окремих випадках успішно застосовували налоксон. У разі необхідності проводять гемодіаліз та гемоперфузію.

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

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10\ 000$), частота не відома (не можна оцінити за доступними даними).

Вроджені, родинні та генетичні розлади (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

З боку травної системи.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль в епігастрії, діарея та інші диспептичні розлади частіше з'являються на початку лікування і, як правило, проходять самостійно протягом декількох днів без відміни препарату. Частоту виникнення цих розладів можна значно зменшити, якщо збільшувати дози препарату Вальпроком Хроно дуже повільно, застосовувати таблетки, вкриті оболонкою, сповільненого вивільнення (Хроно) та приймати препарат на початку прийому їжі. В цих випадках може бути призначена симптоматична терапія.

Нечасто: випадки розвитку панкреатиту, при якому вимагається рання відміна препарату. Наслідки іноді можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»). В усіх пацієнтів, які скаржаться на гострий біль у животі на тлі прийому вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти, необхідно негайно проводити медичне обстеження (аналіз ферментів підшлункової залози, інші належні лабораторні дослідження).

Гепатобіліарні розлади.

Часто: порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину у сироватці крові) (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки виникнення тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну. Підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початку терапії, яке зазвичай є транзиторним.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасто: плевральний випіт.

Психічні розлади.

Дуже часто: сплутанність свідомості, агресія*, роздратованість, порушення уваги*, галюцинації, збудження*.

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

*Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.

З боку центральної нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: сонливість, головний біль, ністагм, екстрапірамідні розлади (іноді необоротні), ступор*, судоми*, погіршення пам'яті, запаморочення (у разі внутрішньовенної ін'єкції запаморочення виникає через кілька хвилин після ін'єкції і, як правило, спонтанно минає ще через кілька хвилин).

Нечасто: парестезія, атаксія, дрібноамплітудний постуральний тремор (у першу чергу верхніх кінцівок, він може бути лише тимчасовим. Може знадобитися зменшення дози), ізольований оборотний паркінсонізм, ізольовані ступорні стани, летаргія, яка іноді призводить до транзиторної коми (енцефалопатії) ізольованої або у поєднанні з парадоксальним посиленням судом, які закінчуються після відміни або зменшення дози препарату.

Такі випадки частіше виникають при терапії декількома лікарськими засобами (зокрема, із фенобарбіталом або топіраматом) або після різкого підвищення дози вальпроату.

Рідко: описані дуже рідкісні випадки порушення когнітивної функції із поступовим виникненням і прогресуючим розвитком, що можуть прогресувати до повної деменції і які є оборотними, зникаючи після припинення лікування за період часу тривалістю від кількох тижнів до кількох місяців.

Дуже рідко: сплутаність свідомості.

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

Повідомлялося про випадки седації (особливо при прийомі з іншими протисудомними препаратами).

Повідомлялося про випадки минушого синдрому Паркінсона, які спостерігалися рідко.

З боку органів слуху і рівноваги.

Часто: глухота (іноді необоротна).

Частота невідома: шум/дзвін у вухах.

З боку системи кровотворення.

Часто: анемія, тромбоцитопенія (як правило, безсимптомна, при якій, у разі можливості показане зменшення дози препарату з урахуванням рівня тромбоцитів та ступенем контролю захворювання, що зазвичай сприяє зникненню тромбоцитопенії).

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: макроцитоз, макроцитарна анемія, аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія; агранулоцитоз.

Повідомлялося про випадки зменшення рівнів фібриногену або збільшення тривалості часу кровотечі (особливо при застосуванні високих доз препарату) – як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів.

Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

Існують повідомлення про розлади з боку зсідання крові, які відповідали хворобі Віллебранда I типу.

Необхідно виконувати аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів, часу кровотечі та проведенням тестів на зсідання крові, включаючи визначення рівня фактора VIII) перед початком терапії, а також якщо у пацієнта планується хірургічне втручання або у випадку виникнення гематоми чи спонтанної кровотечі.

З боку судин.

Часто: кровотеча.

Нечасто: васкуліт.

З боку сечовивідної системи.

Нечасто: ниркова недостатність, ураження нирок.

Рідко: енурез, нетримання сечі, тубулоінтерстиційний нефрит, оборотний синдром Фанконі, але механізм дії поки ще не ясний.

З боку шкіри і підшкірної клітковини.

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

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання, проблеми з волоссям (наприклад, патологічна текстура волосся, зміна кольору волосся, патологічний ріст волосся).

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

З боку скелетно-м'язової системи.

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів на довгостроковій терапії із застосуванням вальпроату.

Рідко: системний червоний вовчак, рабдоміоліз.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: збільшення апетиту і 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 (див. розділ «Особливості застосування»), масу тіла необхідно ретельно контролювати; гіпонатріємія.

Рідко: ізольована і помірно виражена гіперамоніємія без змін з боку показників функції печінки, особливо при терапії кількома лікарськими засобами, і це не повинно призводити до припинення лікування. Описані також випадки гіперамоніємії з неврологічними симптомами. У таких випадках необхідне додаткове дослідження (див. також розділ «Особливості застосування»).

Ендокринні порушення.

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

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

Репродуктивні порушення.

Часто: дисменорея, порушення менструального циклу.

Нечасто: аменорея.

Рідко: ризик виникнення полікістозного синдрому яєчників, безпліддя чоловіків.

Дуже рідко: гінекомастія.

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

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Розлади, пов'язані з вагітністю і післяпологовим періодом та перинатальні розлади.

Порушення інтелектуального розвитку після внутрішньоутробного впливу вальпроату (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Особливості застосування»).

Загальні розлади.

Повідомлялося про випадки гіпотермії. Дуже рідко повідомлялося про випадки виникнення нетяжких периферичних набряків.

Результати досліджень.

Рідко: зниження вмісту факторів згортання крові, відхилення від норми з боку показників коагуляції (такі як подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення).

На фоні застосування препарату Вальпроком Хроно число тромбоцитів може зменшуватися на 10 000 - 30 000/мм³. У більшості випадків таке зниження є дозозалежним та транзиторним. У зв'язку з цим рекомендується визначати число тромбоцитів до початку лікування та через 3 і 6 місяців після початку лікування, а також перед хірургічним втручанням, особливо якщо доза перевищує 30 мг/кг/добу.

Рідко: дефіцити біотину/ферментативної активності біотинідази.

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

Термін придатності.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 10 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду. 19.05.2017