

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.09.2019 № 1942**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/2169/01/02**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ВАЛЬПРОКОМ 500 ХРОНО**  
**(VALPROCOM 500 CHRONO)**

**Склад:**

*діючі речовини:* вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

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

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

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот.

Код АТХ N03A G01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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.*

Абсорбція.

Біодоступність препарату – приблизно 100 %.

Препарат Вальпроком 500 Хроно наявний в плазмі крові у вигляді вальпроєвої кислоти.

Абсорбція препарату Вальпроком 500 Хроно з пролонгованим вивільненням у шлунково-кишковому тракті настає одразу і продовжується, маючи рівномірний і подовжений характер.

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 %.

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

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

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 500 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 500 Хроно жінками, які годують груддю, вальпроєва кислота екскретується в грудне молоко (1-10 % від загальної концентрації в сироватці крові).

#### Метаболізм.

Метаболізм препарату Вальпроком 500 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, у кон'югованому вигляді.

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

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

### ***Протипоказання.***

Вагітність, за винятком випадків коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінки репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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»).

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

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Протипоказані комбінації.**

*Звірбой.* Ризик зниження плазмових концентрацій і зменшення ефективності антиконвульсанту.

#### **Нерекомендовані комбінації.**

*Ламотриджин.* Підвищений ризик серйозних шкірних реакцій (токсичний епідермальний некроліз). Крім того, можливе збільшення плазмових концентрацій ламотриджину (зниження його печінкового метаболізму вальпроатом натрію).

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

*Пенем.* Ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів, нижчих порога виявлення.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Інші види взаємодії.

*Пероральні контрацептиви.* Оскільки вальпроат не спричиняє індукції ферментів, він не зменшує ефективність естроген-прогестагенної гормональної контрацепції у жінок.

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

#### **Особливості застосування.**

##### Програма запобігання вагітності.

Через високий тератогенний потенціал та ризик порушень розвитку немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Вальпроком 500 Хроно не слід застосовувати дітям і підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. Якщо лікування іншими препаратами неможливе, вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

##### Умови Програми запобігання вагітності.

Лікар, який призначає препарат, має:

- у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків;
- оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;
- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та, у разі необхідності, - протягом лікування;
- порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки

дотримуватися безперервного застосування ефективних методів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» цього, виділеного рамкою, застереження) протягом усього курсу лікування вальпроатом;

- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування перед заплідненням та до початку припинення використання методів контрацепції;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності;
- видати Інформаційний буклет для пацієнта;
- впевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (Форму щорічного інформування про ризики).

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

#### Діти жіночої статі.

- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дитини жіночої статі, яка приймає вальпроат, з'являться менструації.
- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, в тому числі ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку.
- У пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно виконувати переоцінку необхідності лікування вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови Програми запобігання вагітності. Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.

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

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

Щорічний перегляд лікування спеціалістом. Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку

лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування та впевнюватися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики має бути належним чином заповнена і підписана лікарем, який призначає препарат, і пацієнткою (або її законним представником).

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

Вагітність. Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Провізор має впевнитися, що:

- при кожному відпуску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію;
- пацієнткам рекомендується не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у випадку запланованої або підозрюваної вагітності.

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

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 пацієнткою (або її законним представником).

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

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

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

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 і продовжує поступово знижуватися 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.

*Ознаки, на які треба звернути увагу.*

Ранній діагноз гепатотоксичності базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати симптоми, які можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

- неспецифічні симптоми, які з'являються раптово, наприклад, астения, анорексія, летаргія, сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болю у животі;
- у пацієнтів з епілепсією – рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання рекомендацій з терапії.

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.

*Виявлення.* Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування. Необхідно наголосити, що часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівнів трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображують синтез білка, зокрема рівні протромбіну. При виявленні аномально низького рівня протромбіну, особливо при одночасному зниженні рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівня білірубину і трансаміназ, лікування вальпроатом необхідно негайно припинити. 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 білірубину та печінкових ферментів) необхідно негайно припинити терапію препаратом Вальпроком 500 Хроно. Як застережний захід та при одночасній терапії саліцилатами слід також припинити їх застосування, оскільки вони мають такий самий 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, особливо високий цей ризик у дітей раннього віку.

Панкреатит з несприятливим клінічним наслідком, як правило, 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 разі виникнення гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів, як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід зважити діагноз панкреатиту і для пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат та вжити необхідних заходів альтернативної терапії.

Дітям віком до 3 років препарат Вальпроком 500 Хроно 500 мг слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту.

Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові із визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі і показників зсідання крові) до призначення препарату, потім через 15 днів та при завершенні лікування, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань і у разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю може виникнути необхідність зменшити дозу. Оскільки іноді дуже складно інтерпретувати дані щодо концентрації препарату у плазмі крові, дозу необхідно коригувати залежно від отриманого клінічного ефекту.

Слід уникати одночасного призначення дітям похідних саліцилатів у зв'язку з ризиком гепатотоксичності і ризиком кровотеч.

Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам з недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою (див. розділ «Протипоказання»).

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

Хоча відомо, що цей лікарський засіб обумовлює імунологічні розлади лише у виняткових випадках, для пацієнтів із системним червоним вовчаком слід зважити співвідношення користь/ризик.

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

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

У зв'язку з 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.

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 не з'ясований (див. розділ «Побічні реакції»).

Карбапенеми. Супутнє застосування препарату Вальпроком 500 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»).

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

Цей лікарський засіб містить 47 мг натрію у кожній таблетці. Це необхідно брати до уваги пацієнтам, що дотримуються суворої дієти з низьким вмістом натрію.

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

Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вальпроат протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»):

- під час вагітності, за винятком випадків коли інші методи лікування є неефективними;
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності.

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%), дисморфія обличчя, розщеплення губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок та органів сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти кінцівок (в тому числі білатеральна аплазія променевої кістки), та множинні аномалії різних систем організму.

Порушення розвитку.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, 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.

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.

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.

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

- пацієнтка не є вагітною (негативні результати аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл на початку лікування та періодично під час лікування);
- пацієнтка використовує принаймні один ефективний метод контрацепції;
- пацієнтка поінформована про ризики застосування вальпроату під час вагітності.

Жінкам репродуктивного віку необхідно виконувати повторну оцінку співвідношення користь/ризик через регулярні інтервали часу на фоні лікування (принаймні щорічно).

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 та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, жінка має отримати додаткові консультації стосовно ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

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 через експозицію вальпроату.

Вагітні жінки. 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 можуть супроводжуватися особливим ризиком смерті вагітної і ненародженої дитини.

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

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованою дією більш

прийнятне у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

Перед пологами. Перед пологами у жінки слід виконати аналізи з оцінкою показників згортання крові, включаючи, зокрема, визначення вмісту тромбоцитів, рівнів фібриногену та часу згортання крові (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. Нормальні результати оцінки показників гемостазу у матері не дають можливості виключити порушення гемостазу у її новонародженої дитини. 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, чії матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.

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

У новонароджених, чії 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).

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

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, чії матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Фертильність.

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

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

#### Підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку.

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

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

#### Епілепсія.

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

#### Як монотерапія першої лінії.

Завдяки лікарській формі Хроно (продовжена дія) добову дозу препарату можна застосовувати за один прийом. Препарат слід приймати на початку прийому їжі. Найчастіше слід застосовувати такі добові дози:

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

Якщо можливо, терапію препаратом Вальпроком 500 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, застосованого в якості монотерапії, наприклад, 15 мг/кг/добу в 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 25 мг/кг для дітей.

Якщо ці дози все ще не дозволяють досягти контролю судом, можна продовжувати підвищувати дози.

Якщо добова доза перевищує 50 мг/кг, рекомендується розділяти її на 3 прийоми, при цьому необхідні додаткові клінічні спостереження і контроль показників біохімічного аналізу крові (див. розділ «Особливості застосування»).

### Застосування препарату Вальпроком 500 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 ця доза може бути збільшена на 5-10 мг/кг.

Також слід враховувати вплив препарату Вальпроком 500 Хроно на інші протиепілептичні засоби.

### Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Вальпроком 500 Хроно.

Якщо планується поступово і повністю замінити попередній лікарський засіб на препарат Вальпроком 500 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 біполярним розладом.

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.

Діти та підлітки: ефективність і безпечність препарату Вальпроком 500 Хроно для лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними розладами, не досліджувалися.

### Профілактика рецидивів епізодів манії, якими супроводжуються біполярні розлади.

Доза для профілактики рецидивів відповідає найменшій ефективній дозі, яка дозволяє належним чином контролювати симптоми гострої манії у даного пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 3000 мг.

Спеціальні інструкції щодо дозування. Препарат Вальпроком 500 Хроно слід приймати, запиваючи половиною склянки води, молока або іншого безалкогольного напою.

### 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. Лікування цим препаратом слід призначати 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»); користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. Як правило, препарат Вальпроком 500 Хроно призначають як монотерапію в найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у вигляді лікарської форми з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові. Добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми.

### *Діти.*

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

Дітям віком до 3 років рекомендується застосування вальпроату в якості монотерапії, але до початку терапії слід ретельно оцінити терапевтичну користь вальпроату відносно ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування дітей віком до 3 років через ризик розвитку гепатотоксичності.

### ***Передозування.***

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

Ознаки гострого масивного передозування зазвичай включають такі: поверхнева або глибока кома, м'язова гіпотонія, гіпорексія, міоз, розлади дихальної функції, метаболічний ацидоз, артеріальна гіпотензія, циркуляторний колапс/шок.

Траплялися випадки, коли масивне передозування закінчувалося летальним наслідком. Однак прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий.

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

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

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

Стаціонарні медичні заходи: промивання шлунка може бути корисним протягом періоду до 10–12 годин після прийому препарату; необхідний контроль серцевої діяльності та дихальної функції.

У декількох окремих випадках успішно застосовували налоксон. У разі масивного передозування успішно застосовували гемодіаліз та гемоперфузію.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції класифікуються залежно від частоти розвитку: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $\geq 1/10\ 000$ ), частота не відома (не можна оцінити за доступними даними).

*Вроджені, родинні та генетичні розлади:* вроджені вади розвитку та порушення розвитку нервової системи (див. 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 диспепсичні розлади частіше з'являються на початку лікування і, як правило, проходять самостійно протягом декількох днів без відміни препарату; нечасто – панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* нечасто – плевральний випіт.

*З боку психіки:* дуже часто – сплутаність свідомості, агресія\*, порушення уваги\*, галюцинації, збудження\*; рідко – анормальна 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\*\*, ступор\*, судоми\*, погіршення пам'яті, запаморочення; нечасто – кома\*, парестезія, атаксія, оборотний синдром паркінсонізму\*\*, летаргія; рідко – когнітивні розлади, оборотна деменція, пов'язана з оборотною мозковою атрофією.

\*Повідомлялося про випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії) після припинення прийому або при зменшенні дози препарату. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом або топірамамом) або після різкого підвищення дози вальпроату.

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

*З боку органів слуху і рівноваги:* часто – глухота.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* часто – анемія, тромбоцитопенія; 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. У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією просте зниження дози лікарського засобу, якщо можливо, з урахуванням рівня тромбоцитів і контролю захворювання, зазвичай призводить до усунення тромбоцитопенії.

*З боку судин:* часто – кровотеча (див. розділи «Особливості застосування»).

*З боку нирок та сечовивідної системи:* нечасто – ниркова недостатність; рідко – енурез, нетримання сечі, тубулоінтерстиційний нефрит.

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

*З боку скелетно-м'язової системи:* нечасто – зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів на довгостроковій терапії із застосуванням вальпроату. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений; рідко – системний червоний вовчак, рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»).

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

\*Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без будь-яких істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки, особливо на фоні політерапії. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, слід провести додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).

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

*Розлади з боку репродуктивної системи:* часто – дисменорея; нечасто – аменорея; рідко – вплив на сперматогенез (зокрема зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістозні яєчники.

*Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кістки та поліпи):* рідко – мієлодиспластичний синдром.

*Загальні розлади:* нечасто – гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

*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 (МНС)) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцити біотину/ферментативної активності біотинідази.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних

працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

***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 заморозувати!

***Упаковка.***

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 блістери 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.*

**Дата останнього перегляду. 13.09.2019**