

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.09.2019 № 1942**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/12169/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**09.06.2022 № 987**

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

**ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО**  
**(VALPROCOM 300 CHRONO)**

**Склад:**

*діючі речовини:* вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

1 таблетка препарату Вальпроком 300 Хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку);

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

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

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

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

**Код АТХ N03A G01.**

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

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

У деяких дослідженнях *in vitro* спостерігалася стимулююча дія вальпроату на реплікацію ВІЛ-1. Однак цей ефект не дуже виражений і не є відтворюваним у всіх експериментах. Клінічні наслідки цього спостереження у ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів невідомі. Ці дані потрібно враховувати при оцінці вимірювань вірусного навантаження при застосуванні вальпроату натрію ВІЛ-1-інфікованим пацієнтам.

*Фармакокінетика.*

**Всмоктування.**

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

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

### Розподіл.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Метаболізм.

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

### Виведення.

Протягом тривалого лікування середній період напіввиведення вальпроєвої кислоти з плазми крові у дорослих становить 10,6 години (але може коливатися від 5 до 20 годин), що є основою для схеми дозування два рази на добу.

У доношених немовлят період напіввиведення становить 20–30 годин. Однак він швидко наближається до значень, характерних для дорослих, у міру того, як немовля дорослішає. Вальпроєва кислота виводиться переважно нирками.

Невелика фракція залишається незміненою, але більша частина виявляється у сечі у вигляді метаболітів.

### Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

#### У пацієнтів з нирковою недостатністю.

Рівень зв'язування з альбуміном знижений. 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).

#### Дані доклінічних досліджень.

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

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

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

Статистично значне збільшення частоти сестринського хроматидного обміну (СХО) спостерігалось у пацієнтів, які приймали вальпроат, порівняно зі здоровими особами, які вальпроат не приймали. Проте, можливо, ці результати неточні через вплив певних факторів. Два опублікованих дослідження частоти СХО у пацієнтів з епілепсією, яких лікували вальпроатом, порівняно з пацієнтами, які не отримували лікування, мали суперечливі результати. Біологічна значущість збільшення частоти СХО невідома.

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

Репродуктивна токсичність.

*Ембріофетальний і постнатальний розвиток.*

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

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

Фертильність.

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

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

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Основним показанням до застосування препарату Вальпроком 300 Хроно, бажано як монотерапії, є первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією або без неї, фотосенситивні форми епілепсії.

Також як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами є ефективним при наступних захворюваннях:

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

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

- епілепсія із вторинною генералізацією;

- змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).

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

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

### ***Протипоказання.***

#### ***Лікування епілепсії.***

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

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

#### ***Лікування та профілактика біполярних розладів.***

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

Протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не дотримуються та/або стосовно 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.

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

Печінкова порфірія.

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.***

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

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

***Нейролептики, інгібітори MAO, антидепресанти і бензодіазепіни.*** Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно може посилювати дію інших нейропсихотропних засобів, таких як

нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (МАО), антидепресанти і бензодіазепіни. Тому необхідне клінічне спостереження та, ймовірно, коригування дози препарату.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Кветіапін.* Можливе підвищення ризику розвитку нейтропенії/лейкопенії.

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

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

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту.

*Протиепілептичні засоби.* На фоні застосування протиепілептичних засобів з ефектом індукції ферментів (у тому числі фенітоїну, фенобарбіталу, примідону, карбамазепіну) концентрація вальпроєвої кислоти в сироватці крові знижується. У разі застосування

препарату у складі комбінованої терапії дози потрібно скоригувати відповідно до клінічної відповіді і рівнів препарату в крові.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Естрогенвмісні препарати*. Вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів, оскільки не індукує ферменти. Однак було показано, що естрогени та естрогенвмісні препарати індукують активність ферменту UGT *in vitro* та *in vivo*. Ферменти UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7 відповідають за 40 % біотрансформації вальпроєвої кислоти.

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

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

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

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

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

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

### **Особливості застосування.**

#### Програма запобігання вагітності.

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

Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказано застосовувати в таких випадках:

#### Лікування епілепсії.

- Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не дотримуються та/або стосовно яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. цей розділ нижче та розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Лікування та профілактика біполярних розладів.

- Лікарський засіб Вальпроком 300 Хроно протипоказаний вагітним жінкам (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Умови Програми запобігання вагітності.

Лікар, який призначає препарат, має:

- у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, обов'язково залучати пацієнтку до обговорення, обговорити варіанти лікування та пояснити, які ризики існують та які заходи необхідні для їх мінімізації;
- 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 і якщо потрібно — протягом лікування;
- порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися рекомендацій щодо безперервного застосування ефективних методів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» нижче) протягом усього курсу лікування вальпроатом;
- впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії;
- 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 необхідність запобіжних заходів, пов'язаних із застосуванням вальпроату.

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 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, включаючи ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку (*in utero*).
- У пацієток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно виконувати переоцінку необхідності лікування вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови Програми запобігання вагітності. Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.

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

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

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

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

Щодо застосування при біполярних розладах, якщо жінка планує завагітніти, слід проконсультуватися зі спеціалістом, досвідченим у лікуванні біполярного розладу, а терапію



вальпроатом припинити і у разі необхідності замінити альтернативним лікуванням (з використанням лікарських засобів (що не містять вальпроєву кислоту) або без) перед зачаттям ще до того, як буде припинено контрацепцію.

**Вагітність.** Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієнок, 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»).

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

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

#### Тяжке ураження печінки.

**Умови виникнення.** Відомі випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід свідчить, що найвищий ризик, особливо у разі одночасного прийому інших протиепілептичних препаратів, існує у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, зокрема це стосується дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними чи дегенеративними захворюваннями.

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

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

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

- неспецифічні симптоми, які з'являються раптово, наприклад астения, анорексія, летаргія, сонливість, що 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. 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 300 Хроно. При одночасній терапії саліцилатами слід також припинити їх застосування, оскільки вони мають такий самий шлях метаболізму. Слід повторно зробити лабораторні аналізи залежно від виявлених змін показників.

Вроджені вади розвитку й порушення розвитку нервової системи у дітей, які зазнали впливу вальпроату (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»). Дані клінічних досліджень показують, що застосування вальпроату спричиняє високий ризик виникнення вроджених вад розвитку (частота їх виникнення сягає 10,73 % у дітей, які зазнавали впливу вальпроату внутрішньоутробно).

Крім того, діти, які зазнавали впливу вальпроату *in utero*, мають високий ризик порушень розвитку нервової системи (з частотою до 30–40 %).

Пацієнти із системним червоним вовчаком.

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

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Цей ризик особливо високий у дітей раннього віку і зменшується з віком пацієнта. Панкреатит з несприятливим клінічним наслідком, як правило, спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ураженням головного мозку та у тих, хто отримує політерапію протиепілептичними препаратами.

Якщо панкреатит розвивається на тлі печінкової недостатності, то ризик летальних наслідків значно зростає.

У разі виникнення гострого болю в животі необхідне оперативне медичне обстеження. У разі розвитку панкреатиту слід припинити прийом вальпроату.

Діти. Дітям віком до 3 років препарат Вальпроком 300 Хроно слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту. Як застережний захід, необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування всіх пацієнтів через ризик розвитку гепатотоксичності.

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

Аналіз крові. Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі й коагулограма) до призначення препарату, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань і в разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Недостатність ферментів циклу перетворення сечовини. У разі підозри на дефіцит ферменту циклу перетворення сечовини слід провести метаболічні дослідження до початку лікування через ризик розвитку гіперамоніємії при прийомі вальпроату (див. розділ «Протипоказання»). На початку лікування слід поінформувати пацієнта про ризик збільшення маси тіла, і для зведення цього ефекту до мінімуму необхідно вжити відповідних заходів, які мають стосуватися переважно раціону харчування (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Естрогенвмісні препарати.

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

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

Суїцидальні думки та поведінка. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику

виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ефекту невідомий, і доступні на сьогодні дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на фоні застосування вальпроату.

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

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

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

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

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

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

<p>Вальпроат протипоказаний для лікування біполярного розладу під час вагітності.</p> <p>Вальпроат протипоказаний для лікування епілепсії під час вагітності, за винятком випадків, коли немає альтернативних методів лікування, а пацієнтку було повністю проінформовано про пов'язані з ним ризики.</p> <p>Вальпроат протипоказаний для застосування дітям жіночої статі та жінкам репродуктивного віку, які не дотримуються та/або стосовно яких не виконані умови «Програми запобігання вагітності» (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).</p>
--

Тератогенність та вплив на розвиток.

Ризик впливу, пов'язаного з вальпроатом, під час вагітності. Вальпроат продемонстрував здатність перетинати плацентарний бар'єр як у тварин, так і в людей (див. розділ «Фармакокінетика»).

Як монотерапія вальпроатом, так і політерапія вальпроатом та іншими протиепілептичними засобами часто пов'язані з відхиленнями нормальної вагітності. Доступні дані показують, що

протиепілептична політерапія, включно з вальпроатом, пов'язана з більшим ризиком вроджених вад, аніж монотерапія вальпроатом.

#### Вроджені вади розвитку.

Повідомлялось, що метааналіз, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показав, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % довірчий інтервал (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 такі вади розвитку: дефекти розвитку нервової трубки (приблизно 2–3 %), дисморфія обличчя, розщеплення губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок, органів сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти розвитку кінцівок (у тому числі білатеральна аплазія променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

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

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

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

Відомо, що внутрішньоутробний вплив вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей. 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. Повідомлялось, що дослідження за участю дітей дошкільного віку, які у період внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їхнього 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 під час внутрішньоутробного розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів.

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

Наявні дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією. Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку зазнали впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинутися симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

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

#### Естрогенвмісні препарати.

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

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

Якщо жінка планує вагітність. При епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, спеціалісту з досвідом ведення пацієнта з епілепсією слід провести повторну оцінку лікування вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату для жінок, 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 і прийняти свідоме рішення стосовно планування сім'ї.

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

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

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

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

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

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

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

Усіх вагітних пацієнок, 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.

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

Ризик в неонатальному періоді. Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чий матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов'язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно 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, 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 розвинутися синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Годування груддю. Вальпроат натрію потрапляє в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. Цей лікарський засіб може мати фармакологічний вплив на немовлят, яких годують груддю. Рекомендовано припинити годування груддю.

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

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

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

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

### ***Спосіб застосування та дози.***

Вальпроком 300 Хроно – це форма препарату з уповільненим вивільненням діючої речовини, яка дозволяє зменшити максимальну та забезпечує більш рівномірну концентрацію діючої речовини у плазмі впродовж доби. Препарат приймати внутрішньо бажано під час прийому їжі. Добову дозу рекомендовано приймати в один або два прийоми. Одноразове застосування можливе у випадку добре контрольованої епілепсії. Таблетку ковтати цілою, не подрібнюючи і не розжовуючи, запиваючи половиною склянки води, молока або іншого безалкогольного напою. Через процес подовженого вивільнення препарату та тип допоміжних речовин у складі препарату інертна матриця не всмоктується у шлунково-кишковому тракті, вона виводиться у процесі випорожнення після вивільнення діючої речовини.

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

Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії або біполярних розладів. Лікування вальпроатом слід призначати дітям жіночої статі й жінкам репродуктивного віку тільки в тому випадку, коли інші види терапії є неефективними або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). В цьому випадку вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. В окремих випадках, коли вальпроат є єдиним варіантом лікування під час вагітності в жінок з епілепсією, його призначають як монотерапію в найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у вигляді лікарської форми з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові. Добову дозу лікарської форми з непролонгованим вивільненням потрібно розділяти принаймні на два прийоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Естрогенвмісні препарати.

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

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

#### Епілепсія.

*Звичайна доза.* 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 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.

#### Як монотерапія першої лінії.

Лікарська форма з пролонгованим вивільненням дає змогу застосовувати препарат в однократній добовій дозі. В ідеалі лікарський засіб слід приймати на початку прийому їжі. Рекомендується застосовувати такі добові дози:

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

Якщо можливо, терапію препаратом Вальпроком 300 Хроно слід розпочинати поступово. Початкова добова доза вальпроату становить 10–15 мг/кг, потім дозу слід поступово збільшувати з інтервалом у 2–3 доби, щоб досягти оптимальної дози приблизно через тиждень. Після досягнення потрібної дози лікарського засобу, який застосовують як монотерапію, наприклад 15 мг/кг/добу для літніх пацієнтів, 20 мг/кг/добу для дорослих та підлітків і 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, може потребуватися застосування добових доз, вищих за 25 мг/кг, для осіб літнього віку, 30 мг/кг для дорослих або підлітків чи 35 мг/кг для дітей.

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

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

Розпочинати застосування вальпроату натрію слід таким самим чином, як і при монотерапії першої лінії. Середня добова доза, 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 300 Хроно на інші протиепілептичні засоби (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Заміна іншого протиепілептичного засобу на препарат Вальпроком 300 Хроно.

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

#### Епізоди манії у пацієнтів з біполярними розладами.

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

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

Рекомендована підтримуюча доза лікування при біполярних розладах – 1000–2000 мг на добу. Інколи доза може бути збільшена до максимального рівня – 3000 мг/добу. Слід коригувати дозу відповідно до індивідуальної клінічної відповіді.

Діти та підлітки: ефективність і безпека вальпроату для лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними розладами, не досліджувалися.

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.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

*Діти.*

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

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

***Передозування.***

При значному передозуванні може виникнути кома поверхнева або глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням функції дихання та явищами метаболічного ацидозу, міокардіальна депресія, що призводить до гіпотензії, циркуляторного колапсу/шоку.

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

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

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

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

У декількох окремих випадках успішно застосовували налоксон. У разі необхідності проводять 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. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.



Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, не мали жодних клінічних наслідків.

У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією зниження дози лікарського засобу, якщо можливо з урахуванням рівня тромбоцитів і контролем захворювання, зазвичай усуває тромбоцитопенію.

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку, еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

У публікаціях повідомлялося про розлад коагуляції, що відповідає хворобі Віллебранда типу I. Перед початком лікування, а також перед хірургічним втручанням або у випадку гематоми чи спонтанної кровотечі рекомендовано провести гематологічні тести (повний підрахунок клітин крові з тромбоцитами, часом кровотечі та коагуляційними тестами з аналізом фактора VIII).

Результати досліджень.

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад 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»). На тлі застосування вальпроату кількість тромбоцитів може зменшуватися на 10000–30000/мм<sup>3</sup>. У більшості випадків таке зниження є дозозалежним і транзиторним. У зв'язку із цим рекомендується визначати кількість 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: дефіцит біотину/ дефіцит біотинідази.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

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

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

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

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

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

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

Розлади з боку органів зору.

Частота невідома: диплопія.

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: глухота (іноді необоротна).

Частота невідома: тинітус.

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

Нечасто: плевральний випіт.

Шлунково-кишкові розлади.

Дуже часто: нудота.

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

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

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

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Нечасто: ангіоневротичний набряк, висипання.

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

Ендокринні розлади.

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»).

Метаболічні та аліментарні розлади.

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

Часто: гіпонатріємія.

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

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

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

Рідко: мієлодиспластичний синдром.

Розлади з боку судин.

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

Нечасто: васкуліт.

Загальні розлади.

Нечасто: нетяжкі периферичні набряки, гіпотермія.

Гепатобіліарні розлади.

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

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: вплив на сперматогенез (зокрема, зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістозні яєчники.

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

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

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

Розлади з боку психіки.

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

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

\*Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.**

3 роки. Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері; по 1, 3 або 10 блистерів 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. 09.06.2022**