

Состав

действующее вещество: вальпроат натрия/вальпроевая кислота;

1 таблетка Вальпроком 500 Хроно содержит вальпроата натрия 333 мг и вальпроевой кислоты 145 мг (что соответствует 500 мг вальпроата натрия на 1 таблетку);

вспомогательные вещества: этилцеллюлоза, аммонийно-метакрилатный сополимер (тип В), кремния диоксид коллоидный безводный, покрытие для нанесения оболочки (гипромелоза, глицерин, аммонийно-метакрилатный сополимер (тип А), полиакрилатная дисперсия, полиэтиленгликоль 1500, тальк).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с чертой с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Производные жирных кислот.

Код АТХ N03A G01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Фармакологическая активность вальпроата ориентирована в большей степени на центральную нервную систему. Он демонстрирует противосудорожные свойства широкого спектра судорог у животных и эпилепсии у людей.

В экспериментальных и клинических исследованиях было выявлено 2 механизма противосудорожного действия вальпроата.

Первый – прямой фармакологический эффект, зависящий от концентрации вальпроата в плазме крови и тканях головного мозга.

Второй – косвенный – возможно, связан с остающимися в головном мозге метаболитами вальпроата, либо с модификациями нейромедиаторов, либо с прямым действием на мембрану.

Вероятнее всего гипотеза, что после введения вальпроата повышается уровень гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

В ходе фармакологических исследований на животных было показано, что вальпроат натрия обладает противосудорожными свойствами на разных моделях экспериментальной эпилепсии (с генерализованными и фокальными судорогами). Также в ходе исследований было показано, что вальпроат натрия оказывает противоэпилептическое действие при различных формах эпилепсии у человека.

Вероятно, это действие базируется на ГАМК-эргической (опосредованной гамма-аминомасляной кислотой) активности, предупреждающей или ограничивающей диффузию разрядов. Активной формой вальпроата натрия, применяемой внутривенно или перорально, является вальпроевая кислота.

В ходе некоторых исследований *in vitro* было замечено, что вальпроат натрия может стимулировать репликацию ВИЧ-1, однако этот эффект слаб и в большинстве исследований не был воспроизводим.

Клинические последствия такого эффекта для пациентов, инфицированных ВИЧ-1, неизвестны.

При применении вальпроата натрия пациентам, инфицированным вирусом ВИЧ-1, следует учитывать эту информацию для правильной интерпретации результатов анализа вирусной нагрузки. Вальпроат снижает продолжительность промежуточных фаз сна с одновременным увеличением фазы медленного сна.

Фармакокинетика.

Различные фармакокинетические исследования, проведенные с применением вальпроата, показали следующие результаты.

После приема препарата его биодоступность в плазме крови приближается к 100 %. Препарат Вальпроком 500 Хроно присутствует в плазме крови в виде вальпроевой кислоты.

Абсорбция препарата Вальпроком 500 Хроно с пролонгированным высвобождением в желудочно-кишечном тракте наступает сразу и продолжается, имея равномерный и удлиненный характер. Благодаря этому достигается отсутствие пиков плазменной концентрации действующего вещества и лучшее поддержание терапевтических концентраций вальпроевой кислоты во времени.

Распределение.

Объем распределения вальпроевой кислоты преимущественно ограничен кровью и быстро обновляющейся внеклеточной жидкостью. Вальпроат проникает в цереброспинальную жидкость и ткани головного мозга.

Вальпроат проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей.

- у животных вальпроат проникает через плацентарный барьер в таком же объеме, как и у человека;
- в нескольких публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповинной крови новорожденных во время родов у людей: концентрация вальпроата в сыворотке пуповинной крови была одинаковой или несколько превышала таковую в сыворотке крови

матери.

Период полувыведения составляет 15–17 часов.

Связывание с белками крови происходит в основном с альбумином и является дозозависимым и насыщенным. При общей концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40–100 мг/л доля ее свободной фракции составляет обычно 6–15 %. У пациентов с почечной недостаточностью существует тенденция к увеличению частицы несвязанной фракции из-за снижения уровней альбумина, а следовательно, и количества имеющихся мест связывания.

Концентрация вальпроевой кислоты в спинномозговой жидкости подобна концентрации ее свободной фракции в плазме крови (около 10 %).

Вальпроевая кислота выводится при диализе, но объем выведенной фракции значительно уменьшается из-за ее связывания с альбумином (около 10 %).

Вальпроат проникает через плацентарный барьер. Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко (1–10 % от общей концентрации в сыворотке крови) женщин, получавших лекарственное средство Вальпроком 500 Хроно в период лактации.

Максимальная концентрация в плазме крови при применении натошак достигается в среднем через 5–7 часов после применения препарата. Эти временные интервалы могут увеличиваться на 2–4 часа, если препарат принимать во время еды.

После начала длительной терапии вальпроатом равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается примерно через 3–4 дня, в некоторых случаях – через более длительный период.

Минимальная концентрация вальпроата в сыворотке крови, необходимая для терапевтического эффекта, обычно составляет 40–50 мг/л. Терапевтическая плазменная концентрация вальпроевой кислоты

обычно находится в диапазоне 40-100 мг/л (278-694 мкмоль/л). В случае необходимости достижения более высокой концентрации следует взвесить ожидаемую пользу и вероятность развития побочных эффектов, особенно дозозависимых. Если общая плазменная концентрация вальпроевой кислоты содержится выше 150 мг/л (1040 мкмоль/л), то суточную дозу препарата следует уменьшить.

Метаболизм.

Метаболизм препарата Вальпроком 500 Хроно преимущественно происходит в печени. Основными метаболическими путями являются глюкуронизация и бета-окисление. В отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроат натрия не ускоряет ни собственное расщепление, ни расщепление других веществ, таких как эстроген и прогестерон. Это свойство указывает на то, что он не индуцирует ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P 450.

Существует более 10 известных метаболитов, некоторые из которых продемонстрировали противосудорожные свойства во время исследований на животных. Основным путем метаболизма вальпроата является глюкуронирование (приблизительно 40 %), которое происходит преимущественно с участием ферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Имеющаяся энтерогепатическая циркуляция.

Выведение.

При постоянном применении вальпроевой кислоты ее средний период полувыведения из плазмы крови у взрослых составляет 10,6 часа (хотя он может быть в диапазоне от 5 до 20 часов), поэтому суточную дозу необходимо разделять на два приема. Препарат выводится преимущественно почками после метаболизма путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления: 70 % – в форме глюкуронида и ± 7 % – в виде неизменной вальпроевой кислоты. Остатки вещества выводятся через дыхательные пути и с калом. Период полувыведения у недоношенных новорожденных значительно увеличивается, достигая

30-70 часов в зависимости от степени недоношенности (в то время как у доношенных новорожденных и младенцев в течение первого месяца жизни он составляет 20-30 часов), но позже постепенно достигает показателей, характерных для детей и взрослых, т.е. 8-22 часа со средним показателем 12 часов.

Молекула вальпроата подвергается диализу, но гемодиализ эффективен только в отношении свободной фракции вальпроата в крови (примерно 10 %). Вальпроат не индуцирует ферменты метаболической системы цитохрома P450; поэтому, в отличие от большинства других противосудорожных препаратов, он не ускоряет ни свою собственную деградацию, ни деградацию других веществ, таких как эстроген-прогестагенные средства и пероральные антикоагулянты.

Экскретируется вальпроевая кислота преимущественно почками. Малая часть выводится в неизмененном виде, а большая часть введенной дозы экскретируется в виде метаболитов.

Кинетика в отдельных группах пациентов.

Почечная недостаточность. Уменьшается степень связывания с альбумином. Необходимо помнить о возможности повышения концентрации сывороточной свободной фракции вальпроевой кислоты. В случае такого повышения следует соответственно снизить дозу лекарственного средства.

Пациенты пожилого возраста. Наблюдались изменения фармакокинетических параметров, но они не особенно значимы. В этой связи дозу необходимо определять на основе клинического ответа (т.е. контроля судом).

По сравнению с гастрорезистентной формой вальпроата, эта лекарственная форма пролонгированного действия в эквивалентных дозах демонстрирует следующие характеристики:

- исчезновение времени задержки абсорбции;
- более длительная абсорбция;

- идентичная биодоступность;
- ниже общая максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и концентрация свободной фракции в плазме крови (C_{max} примерно на 25 % ниже относительно стабильного плато через 4–14 часов после приема препарата); этот эффект «сглаживания пика» обеспечивает более стабильные и равномерно распределенные в 24-часовом промежутке времени концентрации вальпроевой кислоты: при приеме препарата дважды в сутки в одной и той же дозе выраженность колебаний плазменных концентраций снижается вдвое;
- более линейная корреляция между дозой и общей концентрацией в плазме и концентрацией свободной фракции в плазме крови.

Доклинические данные по безопасности.

Исследования на животных показали, что влияние вальпроата *in utero* приводит к физическим и функциональным нарушениям слуховой системы крыс и мышей.

In vitro вальпроат не оказывал мутагенного влияния на бактерии или образцы лимфомы мышей и не вызывал активности восстановления ДНК в первичной культуре гепатоцитов крыс. Однако *in vivo* были получены противоречивые результаты при применении тератогенных доз в зависимости от пути введения. После перорального введения, являющегося предпочтительным способом применения у людей, вальпроат не вызывал аберраций хромосом в костном мозге крыс или преобладающих летальных эффектов у мышей. Внутривентрикулярная инъекция вальпроата увеличивала разрывы цепей ДНК и хромосомные аберрации у грызунов. Кроме того, в опубликованных исследованиях сообщалось об увеличении обмена сестринскими хроматидами у пациентов с эпилепсией, подвергшихся влиянию вальпроата, по сравнению со здоровыми субъектами, не получавшими такого лечения. Однако при сравнении данных, полученных у пациентов с эпилепсией, проходивших лечение вальпроатом, с данными пациентов с эпилепсией, не получавших лечение, результаты были противоречивы. Клиническое значение этих выводов относительно ДНК/хромосом неизвестно.

В доклинических данных традиционных исследований канцерогенности не было обнаружено особого риска для человека.

Репродуктивная токсичность

Вальпроат вызывал тератогенные эффекты (пороки развития нескольких систем органов) у мышей, крыс и кроликов.

Сообщалось о нарушении поведения у потомства мышей и крыс в первом поколении в результате внутриутробного воздействия вальпроата. У мышей также наблюдались определенные поведенческие изменения во 2-м и 3-м поколениях, менее выраженных в 3-м поколении, после острого внутриутробного влияния на первое поколение тератогенными дозами вальпроата. Основные механизмы и клиническая значимость этих результатов неизвестны.

Известно, что в исследованиях токсичности при повторном введении вальпроата сообщалось о дегенерации/атрофии яичек или аномалии сперматогенеза и о снижении массы яичек у взрослых крыс и собак после перорального приема в дозах 1250 мг/кг/сутки и 150 мг/кг/сутки.

У молодых крыс уменьшение массы яичек наблюдалось только при дозах, превышающих максимальную переносимую дозу (от 240 мг/кг/сут внутрибрюшинно или внутривенно), без связанных гистопатологических изменений. При применении переносимых доз (до 90 мг/кг/сут) влияния на мужские репродуктивные органы не отмечено. Учитывая эти данные, влияние на яички молодых животных не считалось более выраженным, чем у взрослых. Результат чувствительности яичек к воздействию вальпроатов для педиатрической популяции неизвестен.

В исследовании фертильности на крысах вальпроат в дозах до 350 мг/кг/сутки не влиял на репродуктивную функцию самцов. Однако мужское бесплодие было определено как побочная реакция у людей (см. разделы «Применение в период беременности или кормления грудью. Беременность. Период кормления грудью. Фертильность» и «Побочные реакции»).

Показания

Основным показанием к применению препарата Вальпроком 500 Хроно, желательно в качестве монотерапии, является первичная генерализованная эпилепсия: малые эпилептические приступы/абсансная эпилепсия, массивные билатеральные миоклонические судороги, большие приступы эпилепсии с миоклонией или без нее, фотосенситивные формы эпилепсии.

Также как монотерапия или в комбинации с другими противосудорожными препаратами эффективен при следующих заболеваниях:

- вторичная генерализованная эпилепсия, особенно синдром Веста (судороги у детей раннего возраста) и синдром Леннокса-Гасто;
- парциальная эпилепсия с простой или комплексной симптоматикой (психосенсорные формы, психомоторные формы);
- смешанные формы эпилепсии (генерализованные и парциальные).

Лечение эпизодов мании, ассоциированных с биполярными аффективными расстройствами. Профилактика рецидивов дистимических эпизодов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами, у которых при лечении эпизодов мании есть терапевтический ответ на применение вальпроата.

Противопоказания

Беременность, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Женщины репродуктивного возраста, если не выполнены условия «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Повышенная чувствительность к вальпроату, вальпроату семинатрия, дивальпроату, вальпромиду или любому из компонентов лекарственного средства в анамнезе.

Острый гепатит.

Хронический гепатит.

Тяжелый гепатит в индивидуальном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванный лекарственными препаратами.

Печеночная порфирия.

Комбинация с мефлохином и экстрактом зверобоя (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Вальпроат противопоказан пациентам с известными митохондриальными расстройствами, вызванными мутациями в гене, кодирующим митохондриальный фермент полимеразу гамма, например с синдромом Альперса — Гуттенлохера, детям младше двух лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с полом. нарушением орнитинового цикла в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).

Недостаточность ферментов цикла мочевины (см. «Особенности применения»).

Пациенты с известным системным первичным дефицитом карнитина с некорректированной гипокарнитинемией (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказаны комбинации.

Зверобой. Риск понижения плазменных концентраций и уменьшения эффективности противоэпилептического средства.

Нерекомендуемые комбинации.

Ламотриджин. Повышенный риск серьезных кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз). Кроме того возможно увеличение плазменных концентраций ламотриджина (снижение его печеночного метаболизма вальпроатом натрия).

Если нельзя избежать одновременного применения этих препаратов, следует осуществлять тщательный клинический контроль за состоянием пациента.

Пенемы (карбапенемы). Риск развития судорог из-за быстрого снижения плазменных концентраций вальпроевой кислоты, которые могут достичь уровней, ниже порога обнаружения.

Одновременное применение вальпроевой кислоты и карбапенемов приводило к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови примерно на 60–100% в течение около двух дней. Из-за быстрого начала таких изменений и степени снижения концентрации в плазме крови следует избегать одновременного ее применения с карбапенемами пациентам, состояние которых стабилизировано вальпроевой кислотой, и за которыми невозможно наблюдать (см. раздел «Особенности применения»).

Комбинации, требующие особых предостережений при применении.

Ацетазоламид. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Азтреонам. Риск возникновения судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение за состоянием больного, определение концентраций препаратов в плазме крови и возможно коррекция дозы противосудорожного препарата во время лечения антибактериальным

препаратом и после его отмены.

Карбамазепин. Возможно увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты из-за усиления ее печеночного метаболизма карбамазепином. Показан клиническое наблюдение, определение концентраций препарата в плазме крови и корректировка дозы обоих антиконвульсантов.

Фелбонат. Возможно увеличение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови с риском передозировки. На фоне терапии фелбонатом и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировка дозы вальпроата.

Эстрогенсодержащие препараты, в том числе гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены. Эстрогены являются индукторами изоформ УДФ-глюкуронилтрансферазы (УГТ), которые участвуют в глюкуронировании вальпроата и могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, в свою очередь приводит к снижению концентраций вальпроата в сыворотке крови и может снизить эффективность вальпроата (см. раздел «Особенности применения»). Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней вальпроата в сыворотке крови. Напротив, вальпроат не влечет за собой индукции ферментов; как следствие, вальпроат не снижает эффективность эстроген-прогестагенных гормональных контрацептивов у женщин.

Метамизол. При проведении противоэпилептической терапии метамизол может снижать концентрацию вальпроата в сыворотке крови при их одновременном применении, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроата.

Необходимо осуществлять контроль клинического ответа (контроль судорог или настроения) и в случае необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроата в сыворотке крови

при его одновременном применении с метамизолом.

Метотрексат. Существуют данные о значительном снижении уровня вальпроата в сыворотке после введения метотрексата с появлением судорог. Врачи, назначающие препарат, должны контролировать клиническую реакцию (контроль судорог или контроль настроения) и рассматривать возможность мониторинга уровней вальпроата в сыворотке, если это необходимо.

Нимодипин (перорально и, как экстраполяция, парентерально). Риск увеличения концентраций нимодипина в плазме крови на 50 %. Учитывая это, необходимо снизить дозу нимодипина пациентам с артериальной гипертензией.

Фенобарбитал и, как экстраполяция, примидон. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Фенитоин и, как экстраполяция, фосфенитоин. Возможно усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Пропофол. Возможно увеличение уровня пропофола в крови. При одновременном применении с вальпроатом следует рассмотреть целесообразность снижения дозы пропофола.

Рифампицин. Риск развития судорог из-за усиления печеночного метаболизма вальпроата. На фоне терапии рифампицином и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировка дозы антиконвульсанта.

Руфинамид. Возможно увеличение концентраций руфинамида, особенно у детей с массой тела менее 30 кг. Для детей, масса тела менее 30 кг, после титрования общая доза не должна превышать 600 мг в сутки.

Топирамат. Возможно усиление гипераммониемии и увеличение риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Зидовудин. Риск увеличения побочных реакций зидовудина, особенно гематологических, из-за снижения его метаболизма вальпроевой кислотой. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей. В течение первых двух месяцев комбинированного лечения необходимо проводить общий анализ крови относительно наличия анемии.

Зонизамид. Усиление гипераммониемии с повышением риска развития энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

Пивалат-конъюгированные лекарственные средства. Одновременное применение препаратов, конъюгированных с вальпроатом и пивалатом, снижающих уровень карнитина (например, цефдиторен полуоксил, адефовир дипивоксил, полумециллин и полуампициллин), может привести к развитию гипокарнитинемии (см. раздел «Особенности применения. Пациенты с риском развития гипокарнитинемии»). Одновременное применение этих лекарственных средств с вальпроатом не рекомендуется. За пациентами, у которых невозможно избежать одновременного применения препаратов, следует тщательно наблюдать наличие признаков и симптомов гипокарнитинемии.

Другие виды взаимодействия.

Пероральные контрацептивы. Поскольку вальпроат не приводит к индукции ферментов, он не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенной гормональной контрацепции у женщин.

Литий. Препарат Вальпроком 500 Хроно не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

Риск поражения печени.

Следует избегать одновременного приема вальпроатов и салицилатов у детей до 3 лет из-за риска токсического поражения печени (см. раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение вальпроата и поликомпонентной противосудорожной терапии повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты всех возрастов, получавших одновременно каннабидиол в дозах от 10 до 25 мг/кг и вальпроат, в клинических исследованиях сообщали о повышении АЛТ более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы у 19% пациентов. Необходимо осуществлять надлежащий контроль состояния печени при одновременном применении вальпроата с другими противосудорожными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью, включая каннабидиол, и рассмотреть возможность уменьшения дозы или отмены препарата при значительных отклонениях показателей печеночных проб (см. «Особенности применения»).

Особенности по применению

Программа предотвращения беременности.

Из-за высокого тератогенного потенциала и высокого риска врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы младенцев, подвергавшихся внутриутробному влиянию вальпроата, препарат Вальпроком 500 Хроно не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или непереносимыми. Если лечение другими препаратами невозможно, вальпроат назначается в соответствии с требованиями Программы предотвращения беременности (см. раздел «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормление грудью»).

Лекарственное средство Вальпроком 500 Хроно противопоказан:

- Во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Женщинам репродуктивного возраста, если не выполнены условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Условия программы предотвращения беременности.

Врач, назначающий препарат, имеет:

- в каждом случае оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению, гарантировать ее привлечение, обсуждать варианты лечения и обеспечить понимание рисков и мер, необходимых для минимизации рисков;
- оценивать возможность наступления беременности у всех пациенток;
- убедиться, что пациентка поняла и знает о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в частности значимость этих рисков для детей, подвергшихся внутриутробному влиянию вальпроата;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения анализа на беременность перед началом лечения и в течение лечения, в случае необходимости;
- посоветовать пациентке применять методы контрацепции и проверить способность пациентки соблюдать рекомендации по непрерывному применению эффективных методов контрацепции (дополнительная информация приведена в подразделе «Контрацепция» этого, выделенного рамкой, предостережения) на протяжении всего курса лечения вальпроатом;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере, ежегодного) пересмотра лечения специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость обращения к врачу, если она планирует беременность, для своевременного обсуждения этого вопроса и перехода на альтернативные методы лечения перед оплодотворением и до прекращения использования методов контрацепции;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в случае наступления беременности;
- выдать информационный буклет для пациентки;
- убедиться, что пациентка поняла опасность и меры предосторожности, связанные с использованием вальпроата (Форма ежегодного информирования о рисках).

Эти условия также касаются женщин, которые пока не сексуально активны, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, существуют убедительные основания утверждать об отсутствии риска во время беременности.

Дети женского пола.

- Врач, назначающий препарат, должен убедиться в том, что родители/опекуны детей женского пола понимают необходимость

обратиться к специалисту сразу после того, как у ребенка женского пола, принимающего вальпроат, появятся менструации.

- Врач, назначающий препарат, должен убедиться в том, что родители/опекуны детей женского пола получили исчерпывающую информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушениях развития нервной системы, в том числе степень этих рисков для детей, испытывающих влияние вальпроата во время внутриутробного развития.
- У пациенток, у которых начались менструации, врач, назначающий препарат, должен ежегодно выполнять переоценку необходимости лечения вальпроатом и рассматривать возможность назначения альтернативных средств лечения. Если вальпроат является единственным приемлемым средством лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных методов контрацепции и других условий Программы предотвращения беременности. Специалист должен принять все возможные меры, чтобы перевести детей женского пола на альтернативные средства лечения до достижения ими периода полового созревания или взрослого возраста.

Анализ беременности. Перед началом терапии вальпроатом следует исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не был получен отрицательный результат анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл, одобренный медицинским работником, чтобы исключить непредвиденное применение препарата во время беременности. Этот анализ на беременность следует повторять через регулярные промежутки времени в течение лечения.

Контрацепция. Женщины репродуктивного возраста, которым назначается вальпроат, должны использовать эффективные методы контрацепции на протяжении всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам необходимо предоставить исчерпывающую информацию по предотвращению беременности и направить их для консультации по контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать по крайней мере один эффективный метод контрацепции (желательно независимую от пользователя форму, такую как внутриматочное устройство или имплант) или два взаимодополняющих метода контрацепции, один из которых должен быть барьерным методом. При выборе метода контрацепции в каждом случае необходимо оценить индивидуальные обстоятельства с вовлечением пациентки в обсуждение, чтобы обеспечить ее активное участие и соблюдение выбранных мер.

Эстрогенсодержащие препараты. Одновременное применение лекарственного средства Вальпроком 500 Хроно с препаратами, содержащими эстрогены, в том числе с эстрогенными гормональными контрацептивами, может снизить эффективность вальпроата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Врачи, назначающие Вальпроком 500 Хроно, должны осуществлять контроль клинического ответа (контроль судорог) в начале применения эстрогенсодержащих средств и при их отмене. Однако вальпроат не снижает эффективность гормональных контрацептивов.

Ежегодный пересмотр лечения специалистом. Специалист должен ежегодно переоценивать, является ли вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для этой пациентки. Специалист должен обсуждать Форму ежегодного информирования о рисках в начале лечения и во время каждого ежегодного пересмотра лечения и удостоверяться в том, что пациент понимает приведенную в ней информацию. Форма ежегодного информирования о рисках должна быть должным образом заполнена и подписана врачом, назначаемым препаратом, и пациенткой (или ее законным представителем).

Планирование беременности. Если женщина планирует забеременеть, специалист, опытный в ведении эпилепсии, должен провести переоценку лечения вальпроатом и рассмотреть возможность применения альтернативных средств лечения. Необходимо принять все возможные меры, чтобы перевести пациентку на приемлемые альтернативные средства лечения до зачатия ребенка и до прекращения применения методов контрацепции (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Если такой перевод невозможен, женщина должна получить дополнительные консультации по рискам, связанным с вальпроатом для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения о планировании семьи.

Беременность. Если женщина, принимающая вальпроат, беременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для переоценки лечения вальпроатом и рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения. Беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирования по лечению препаратом во время беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен убедиться, что:

- при каждом отпуске вальпроата пациентке предоставляется карточка пациента и понимает приведенную в ней информацию;
- пациенткам рекомендуется не прекращать прием вальпроата и немедленно обратиться к специалисту в случае запланированной или подозреваемой беременности.

Учебные материалы. Для помощи медицинским работникам и пациентам по вопросам избежания применения вальпроата во время беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы для обращения дополнительного внимания на предостережение тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызвать нарушения развития нервной системы) вальпроата и предоставления инструкций относительно применения вальпроата женщинам репродуктивного возраста и подробной информации о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карточка пациента должны быть выданы всем женщинам репродуктивного возраста, применяющим вальпроат.

Необходимо использовать и надлежащим образом заполнять и подписывать Форму ежегодного информирования о рисках на момент начала лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения вальпроатом специалистом и пациенткой (или ее законным представителем).

Усиление судорог. Как и при применении любых противоэпилептических средств, прием вальпроата вместо улучшения состояния может приводить к обратимому усилению частоты и тяжести судорог (в том числе эпилептического статуса) или к появлению нового типа судорог. Пациентам необходимо рекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае усиления судорог (см. раздел «Побочные реакции»).

Эти судороги необходимо дифференцировать с теми, которые могут наблюдаться через фармакокинетическое взаимодействие (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), токсичность (поражение печени или энцефалопатия, см. разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции») или передозировка.

Поскольку это лекарственное средство метаболизируется к вальпроевой кислоте, его нельзя комбинировать с другими лекарственными средствами, подверженными такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например с вальпроатом натрия, вальпромидом).

Риск поражения печени.

Условия возникновения.

Отмечены исключительные случаи тяжелого поражения печени, иногда приводившие к летальному клиническому исходу. Опыт показывает, что наивысший риск, особенно в случае одновременного приема других противосудорожных препаратов, наблюдается у младенцев и детей до 3 лет с тяжелой эпилепсией, в частности это касается детей с поражением головного мозга, умственной отсталостью и/или врожденными метаболическими расстройствами, в частности митохондриальными расстройствами, такими как дефицит карнитина, нарушение цикла мочевины, мутации POLG (см. раздел «Особенности применения») или дегенеративными заболеваниями.

У детей от 3 лет риск значительно снижается и прогрессивно уменьшается с возрастом.

В большинстве случаев такое поражение печени возникало в первые 6 месяцев лечения, обычно в течение 2-12 недель, и чаще всего - при комплексной противосудорожной терапии.

Признаки, на которые следует обратить внимание.

Клинические симптомы имеют огромное значение для ранней диагностики. В частности, следует учесть два условия, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска (см. выше «Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, обычно появляющиеся внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда сопровождающиеся повторными случаями рвоты и боли в животе;
- у пациентов с эпилепсией – рецидив эпилептических приступов, несмотря на надлежащее соблюдение рекомендаций по терапии.

Пациента (или его родных, если пациент – ребенок) следует проинформировать о необходимости немедленно обратиться за помощью при появлении таких симптомов. Необходимо немедленно обследовать пациента, включая клинические исследования и лабораторные исследования функции печени.

Выявление. Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем проводить регулярно в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы повышенного риска. В случае изменения сопутствующего лечения, известного своей токсичностью для печени (увеличение дозы или новое лечение), необходимо повторно провести исследование функции печени (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» по поводу риска поражения печени салицилатами, другими противосудорожными средствами, включая каннабидиол). Кроме

обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, особенно протромбиновое время. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбинового времени, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровней фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов – см. раздел «Особенности применения»), необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Вальпроком 500 Хроно. В качестве меры предосторожности и при одновременной терапии салицилатами следует также прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь.

Панкреатит.

Очень редко наблюдались случаи панкреатита, которые могли привести к летальному исходу. Особенно высок риск наблюдается у детей раннего возраста, но панкреатит может возникать независимо от возраста пациента или продолжительности лечения. Панкреатит с неблагоприятным клиническим следствием, как правило, наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелыми приступами судорог, неврологическими нарушениями или у тех, кто получает политерапию противосудорожными препаратами.

При развитии печеночной недостаточности с панкреатитом значительно повышается риск летального исхода.

В случае возникновения острой боли в животе или таких желудочно-кишечных симптомов, как тошнота, рвота и отсутствие аппетита, следует рассмотреть диагноз панкреатита и для пациентов с повышенными уровнями ферментов поджелудочной железы необходимо отменить препарат и принять необходимые меры альтернативной терапии.

Детям младше 3 лет препарат Вальпроком 500 Хроно следует применять только как монотерапию. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита (см. раздел «Особенности применения. Риск поражения печени» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Рекомендуется выполнять анализы крови (общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов, оценка времени кровотечения и показателей свертывания крови) до назначения препарата, затем через 15 дней и при завершении лечения, а также перед проведением любых хирургических вмешательств и в случае возникновения спонтанных гематом или кровотечений (см. раздел «Побочные реакции»).

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и риском кровотечений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

У пациентов с почечной недостаточностью следует учитывать повышенную концентрацию вальпроевой кислоты в крови и соответствующим образом снижать дозу препарата.

Это лекарственное средство противопоказано применению пациентам с недостаточностью ферментов цикла мочевины. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой (см. раздел «Противопоказания»).

У детей, в анамнезе которых имеются печеночные и желудочно-кишечные расстройства невыясненного происхождения (отсутствие аппетита, рвота, острые эпизоды цитолиза), эпизоды летаргии или комы, задержка умственного развития или в семейном анамнезе которых отмечаются случаи смерти новорожденного или младенца, любой терапии вальпроатом необходимо выполнить анализы с оценкой метаболических показателей и особенно тесты оценки содержания аммиака в крови натощак и после приема пищи.

Хотя иммунологические нарушения при использовании этого лекарственного средства отмечались в исключительных случаях, для пациентов с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение польза/риск применения этого лекарственного средства.

В начале лечения следует проинформировать пациента о риске увеличения массы тела, и для сведения этого эффекта к минимуму необходимо принять соответствующие меры, которые должны касаться преимущественно рациона питания.

Суицидальные мысли и поведение. Поступали сообщения о возникновении суицидальных мыслей и поведения у пациентов, получавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств, также показал незначительное повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого эффекта неизвестен, и доступные на сегодняшний день данные не позволяют исключить повышение этого риска на фоне применения вальпроата.

В связи с этим следует наблюдать состояние пациентов для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать надлежащую

терапию. Пациентов (и ухаживающих за ними) следует предупреждать, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Пациенты с известным или подозреваемым митохондриальным заболеванием.

Вальпроат может провоцировать или усугублять клинические признаки существующих митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент полимераза гамма (POLG).

В частности, у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например с синдромом Альперса - Гуттенлохера), сообщалось о случаях, вызванных вальпроатом острой печеночной недостаточности и случаях смерти из-за нарушений функции печени. Связанные с POLG нарушения следует подозревать у пациентов, имеющих случаи связанных с POLG нарушений в семейном анамнезе или у которых есть симптомы, указывающие на существование такого нарушения, в том числе (но не ограничиваясь приведенным ниже) энцефалопатию невыясненного происхождения, рефрактерную эпилепсию (очаговая, миоклоническая), эпилептический статус на момент обследования, отставание в развитии, регрессию психомоторных функций, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень с затылочной аурой. Исследование на наличие мутации POLG следует проводить в соответствии с текущей клинической практикой диагностической оценки таких нарушений (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение цикла мочевины и риск развития гипераммониемии. При подозрении на ферментативный дефицит цикла мочевины перед началом лечения следует провести метаболические исследования из-за риска гипераммониемии при применении вальпроата (см. раздел «Особенности применения. Пациенты с риском гипокарнитинемии и риском поражения печени»).

Пациенты с риском развития гипокарнитинемии

Введение вальпроата может привести к возникновению или ухудшению гипокарнитинемии, что может привести к гиперамонемии (что может привести к гиперамонемической энцефалопатии). Другие симптомы, такие как токсичность для печени, гипокетотическая гипогликемия, миопатия, включая кардиомиопатию, рабдомиолиз, синдром Фанкони, наблюдались преимущественно у пациентов с факторами риска гипокарнитинемии или уже имеющейся гипокарнитинемией. Вальпроат может снижать уровень карнитина в крови и тканях и, следовательно, нарушать митохондриальный метаболизм, включая митохондриальный цикл мочевины. Пациенты с повышенным риском

симптоматической гипокарнитинемии во время лечения вальпроатом включают пациентов с нарушениями обмена веществ, в частности митохондриальными нарушениями, связанными с карнитином (см. также раздел «Особенности применения. Пациенты с известным или подозреваемым митохондриальным заболеванием, нарушением цикла мочевины и риском развития гипераммониемии»), нарушением приема карнитина, пациентов младше 10 лет, одновременным применением пивалат-конъюгированных лекарственных средств или других противоэпилептических средств.

Пациентам следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о любых признаках гипераммониемии, таких как атаксия, нарушения сознания, рвота, для дальнейшего исследования. При появлении симптомов гипокарнитинемии следует рассмотреть возможность применения карнитина.

Пациентам с известным системным первичным дефицитом карнитина и коррекцией на гипокарнитинемия следует лечить вальпроатом, только если преимущества лечения вальпроатом у этих пациентов превышают риски и нет соответствующей терапевтической альтернативы. У этих пациентов следует проводить тщательный мониторинг рецидива гипокарнитинемии.

Пациенты с основным дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II следует предупредить о повышенном риске развития рабдомиолиза во время приема вальпроата. У этих пациентов следует рассмотреть возможность использования добавок карнитина. См. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции», «Передозировка».

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Это лекарственное средство не рекомендуется назначать одновременно с ламотриджином и пенами (карбопенами) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другими видами взаимодействий»).

Когнитивные или экстрапирамидные расстройства. Когнитивные или экстрапирамидные нарушения могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализационных обследований. Поэтому этот тип клинической картины может ошибочно интерпретироваться как деменция или болезнь Паркинсона. Эти расстройства обратимы после отмены препарата (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациентам с сопутствующим дефицитом карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II следует предупредить о повышенном риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроата.

Алкоголь. При лечении вальпроатом не следует употреблять алкогольные напитки.

Воздействие на лабораторные и диагностические тесты. Поскольку вальпроат выводится в основном почками, частично в форме кетоновых тел, анализ мочи на кетоновые тела может дать ложноположительный результат у пациентов с сахарным диабетом.

Применение в период беременности или кормления грудью

Вальпроат противопоказан (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»):

- во время беременности, за исключением случаев, когда альтернативное лечение эпилепсии отсутствует;
- женщинам репродуктивного возраста, если не выполнены условия «Программы предотвращения беременности».

Беременность.

Тератогенность и влияние на развитие нервной системы. Применение вальпроата в качестве монотерапии или в составе политерапии, включая другие противоэпилептические средства, часто ассоциируется с неблагоприятными клиническими последствиями беременности. Доступные данные свидетельствуют о повышенном риске тяжелых пороков развития и расстройств центральной нервной системы при монотерапии и комбинированной терапии вальпроатом по сравнению с таковыми в популяции, которые не получали вальпроат.

Врожденные пороки развития.

Метаанализ, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования, показал, что у примерно 11% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроатом во время беременности, были тяжелые врожденные пороки развития. Такой риск значительных наиболее частых пороков развития выше, чем в общей популяции, где риск составляет примерно 2–3 %. Риск развития тяжелых врожденных пороков у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию комбинированной терапии противоэпилептическими средствами, включая вальпроат, выше, чем при комбинированной терапии противоэпилептическими средствами без вальпроата. Этот риск дозозависим, а имеющиеся данные свидетельствуют о том, что он дозозависим и при комбинированной терапии с использованием вальпроата. Однако установить предельное значение дозы, ниже которой риск отсутствует,

не удастся.

Имеющиеся данные свидетельствуют об увеличенной частоте редких и частых пороков развития. Наиболее частые пороки развития включают дефекты развития нервной трубки (приблизительно 2-3%), лицевой дисморфизм, несрастание верхней губы и неба, краниостеноз, дефекты развития сердца, почек и мочеполовой системы (особенно гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии разных систем организма. Воздействие вальпроата *in utero* также может привести к нарушениям или потере слуха вследствие пороков развития уха и/или носа (вторичный эффект) и/или прямого токсического воздействия на слуховую функцию. Описываются случаи одно- и двусторонней глухоты или нарушения слуха. Не во всех случаях сообщалось о последствиях. В большинстве сообщений о последствиях такие нарушения слуха были необратимы.

Результатом внутриутробного воздействия вальпроата на плод могут быть врожденные пороки развития глаз (включая колобомы, микрофтальмы), о которых сообщалось в сочетании с другими врожденными пороками развития. Эти пороки развития глаз могут повлиять на зрение.

Нарушения развития нервной системы.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что внутриутробная экспозиция вальпроата увеличивает риск возникновения нарушений развития нервной системы у детей, подвергавшихся его влиянию. Этот риск развития расстройств нервной системы (включая аутизм), вероятно, дозозависим при применении вальпроата в качестве монотерапии, однако установить на основании имеющихся данных предельное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удастся.

При применении вальпроата в сочетании с другими противосудорожными препаратами во время беременности риск развития расстройств нервной системы у детей значительно увеличивался по сравнению с рисками у детей в общей популяции или у детей, рожденных женщинами с нелеченой эпилепсией.

Точный период беременности, во время которого существует риск данных эффектов, не определен и возможность риска на протяжении всего периода беременности не может быть исключена.

Исследования с участием детей дошкольного возраста, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, применявшегося в качестве монотерапии, показали, что примерно в 30-40% случаев отмечались задержки их развития, такие как задержка развития речи и ходьбы, снижение

интеллектуальных функций, недостаточные речевые навыки. (разговорный язык и понимание языка) и нарушение памяти.

Коэффициент интеллекта (IQ), определяемый у детей школьного возраста (возрастом 6 лет), которые при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, был в среднем на 7-10 баллов ниже, чем у детей, подвергавшихся воздействию других противоэпилептических средств.

Хотя роль других факторов не может быть исключена, есть доказательные данные о том, что риск снижения интеллектуальных функций у детей, подвергавшихся воздействию вальпроата, может не зависеть от материнского уровня IQ. Данные о долгосрочных последствиях ограничены.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что у детей, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, существует повышенный риск общих расстройств психологического развития (расстройства аутистического спектра) (приблизительно в 3 раза) и детского аутизма (приблизительно в 5 раз) по сравнению с общей изучаемой популяцией.

Ограниченные данные свидетельствуют, что у детей, которые при внутриутробном развитии подвергались влиянию вальпроата, с большей вероятностью могут развиться симптомы синдрома нарушения внимания с гиперактивностью.

Женщины репродуктивного возраста. Препарат Вальпроком 500 Хроно не следует применять женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся пациентами. В случае невозможности применения других средств лечения препарат Вальпроком 500 Хроно можно назначить только при условии соблюдения требований Программы предотвращения беременности (см. раздел «Особенности применения»), в частности:

- пациентка не беременна (отрицательные результаты анализа на беременность с использованием плазмы крови с чувствительностью не менее 25 мМЕ/мл в начале лечения и периодически во время лечения);
- пациентка использует как минимум один эффективный метод контрацепции;
- пациентка информирована о рисках применения вальпроата во время беременности.

У женщин репродуктивного возраста необходимо регулярно оценивать соотношение польза/риск на фоне лечения (по крайней мере, ежегодно).

Эстрогенсодержащие препараты. Препараты, содержащие эстрогены, в том числе эстрогенные гормональные контрацептивы, могут увеличивать клиренс вальпроата, что, как считается, приводит к снижению концентраций вальпроата в сыворотке крови и может снизить эффективность вальпроата (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если женщина планирует беременность.

Лечение вальпроатом женщин, планирующих беременность или беременных, необходимо переоценить специалисту, опытному в лечении эпилепсии. По возможности нужно принять все меры по замене препарата женщинам, которые планируют забеременеть, соответствующим альтернативным методом лечения перед оплодотворением и до прекращения применения методов контрацепции (см. раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможен, женщина должна получить дополнительные консультации по поводу риска применения вальпроата для нерожденного ребенка, чтобы обеспечить ее надлежащей информацией для принятия информированного решения о планировании семьи.

Прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, частых при беременностях. Однако имеющиеся данные не подтверждают, что это предотвращает родовые дефекты или недостатки развития из-за экспозиции вальпроата.

Беременные женщины. Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия соответствующего альтернативного лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если женщина, принимающая вальпроат, беременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения.

Во время беременности тонико-клонические приступы и эпилептический статус гипоксии у женщины могут сопровождаться особым риском смерти беременного и нерожденного ребенка.

Если на основании тщательной оценки рисков и пользы решено продолжать лечение вальпроатом во время беременности, рекомендуется.

Следует применять низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу вальпроата на несколько доз для приема в течение дня. Применение

лекарственной формы с пролонгированным действием более приемлемо по сравнению с другими лекарственными формами во избежание высоких пиковых концентраций в плазме крови (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Всех беременных пациенток, получавших вальпроат во время беременности, и их партнеров следует направить к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирования по случаю лечения препаратом во время беременности.

Необходимо проводить специализированный пренатальный мониторинг для выявления возможных дефектов развития нервной трубки плода или других пороков развития.

Перед родами

Перед родами у женщины следует выполнить анализы оценки показателей свертывания крови, включая, в частности, определение содержания тромбоцитов, уровней фибриногена и времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, аЧТВ).

Риск в неонатальном периоде.

У новорожденных, матери которых в период беременности принимали вальпроаты, возможно возникновение геморрагического синдрома. Данный геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением уровня других факторов свертывания крови. Также сообщалось об афибриногенемии, что может привести к летальному исходу. Однако следует отличать этот синдром от снижения уровня витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. Нормальные результаты оценки показателей гемостаза у матери не позволяют исключить нарушения гемостаза у ее новорожденного ребенка. В этой связи у новорожденных нужно определить количество тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме крови, провести коагуляционные пробы и определить факторы свертывания крови сразу после рождения.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время третьего триместра беременности.

Сообщалось о случаях гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности.

У новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время последнего триместра беременности, может развиваться синдром отмены (в частности, в виде нервного возбуждения, раздражительности, повышенной возбудимости,

повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезии, тонических расстройств, тремора, судорог и расстройств).

Контроль состояния новорожденных/детей постарше. У детей, подвергшихся влиянию вальпроата во время своего внутриутробного развития, следует осуществлять тщательный контроль показателей нервно-психического развития и при необходимости как можно раньше назначить соответствующее лечение.

Кормление грудью.

Вальпроат экскретируется в грудное молоко человека в концентрации от 1 до 10 % его уровня в плазме крови матери. У новорожденных/младенцев, чьи матери получали лечение этим препаратом, наблюдались нарушения со стороны крови (см. раздел «Побочные реакции»).

Решение о том, прекратить кормление грудью или прекратить/воздержаться от приема препарата Вальпроком 500 Хроно, следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

Фертильность.

Были сообщения о случаях аменореи, поликистоза яичников и повышении уровней тестостерона у женщин, принимавших вальпроат (см. раздел «Побочные реакции»). Применение вальпроата может также привести к нарушению фертильности у мужчин (в частности, к снижению подвижности сперматозоидов) (см. раздел «Побочные реакции»). В некоторых случаях отмечается, что нарушение фертильности обратимо и исчезает по меньшей мере через 3 месяца после прекращения лечения препаратом. Ограниченное количество зарегистрированных случаев свидетельствует о том, что значительное понижение дозы, вероятно, улучшит фертильность. Однако, в других случаях оборачиваемость мужского бесплодия была неизвестна.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами

Из-за возможных нежелательных эффектов препарат Вальпроком 500 Хроно может негативно влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациентов, особенно тех, кто управляет автомобилем или работает с другими механизмами, следует предупреждать о риске возникновения сонливости, особенно если они получают комплексную противосудорожную терапию или одновременную терапию другими лекарственными средствами, которые могут

усиливать сонливость.

Способ применения и дозы

Вальпроком 500 Хроно – это форма препарата с замедленным высвобождением действующего вещества, которая позволяет снизить максимальную и обеспечивает более равномерную концентрацию действующего вещества в плазме в течение суток. Лекарственное средство принимать внутрь желательно во время еды. Суточную дозу следует принимать в один или два приема. Однократное применение возможно при хорошо контролируемой эпилепсии. Таблетку глотать целиком, не измельчая и не разжевывая, запивая половиной стакана воды, молока или другого безалкогольного напитка. Из-за процесса удлиненного высвобождения препарата и типа вспомогательных веществ лекарственное средство инертная матрица не всасывается в желудочно-кишечном тракте - она выводится в процессе стула после высвобождения действующего вещества.

Дети женского пола, женщины репродуктивного возраста.

Лечение вальпроатом должно быть инициировано и контролироваться специалистом, имеющим опыт лечения эпилепсии.

Вальпроат не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения являются неэффективными или непереносимыми. В этом случае вальпроат назначается в соответствии с требованиями «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Вальпроком 500 Хроно является лекарственной формой препарата с пролонгированным действием, которая образует более низкие максимальные концентрации в плазме крови и обеспечивает более стабильные концентрации в плазме крови в течение суток.

Учитывая содержание действующего вещества, это лекарственное средство предназначено для применения только взрослым и детям с массой тела более 17 кг.

Эта лекарственная форма не пригодна для применения детям до 6 лет (риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Из лекарственных форм для перорального применения для назначения детям до 11 лет лучше всего подходят сироп, раствор для перорального применения и гранулы пролонгированного действия.

Дозировка.

Начальная суточная доза составляет 10–15 мг/кг, затем ее следует повысить до достижения оптимальной дозы (см. «Начало лечения»).

Средняя дозировка лекарственного средства составляет 20–30 мг/кг массы тела в сутки. Однако если на фоне применения дозы судороги не удается контролировать, дозу можно увеличить, осуществляя тщательное наблюдение за пациентами.

Рекомендуется применять следующие суточные дозы:

- 25 мг/кг для детей;
- 20–25 мг/кг для подростков;
- 20 мг/кг для взрослых;
- 15–20 мг/кг для пожилых людей.

Суточную дозу определяют в соответствии с возрастом и массой тела пациента; однако следует учитывать, что диапазон индивидуальной чувствительности к вальпроату достаточно широк.

Не была установлена четкая корреляция между суточной дозой препарата, его уровнями в сыворотке крови и терапевтическим эффектом: дозу следует определять главным образом на основе клинического ответа.

Если не удастся достичь контроля судорог или если есть подозрение на развитие нежелательных эффектов, кроме клинического наблюдения за пациентом, рекомендуется определить концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Эффективный терапевтический диапазон обычно находится в пределах от 40 до 100 мг/л (от 300 до 700 мкмоль/л).

Начало лечения.

У пациентов, у которых был достигнут надлежащего контроля над заболеванием с помощью лекарственных форм вальпроата немедленного высвобождения, рекомендуется поддерживать соответствующую суточную дозу при замене этих лекарственных форм на лекарственное средство Вальпроком 500 Хроно.

Если пациент уже получает лечение и принимает другие противоэпилептические препараты, лечение Вальпроком 500 Хроно следует начинать постепенно, с достижением оптимальной дозы в течение примерно 2 недель, после чего при необходимости снижают дозы сопутствующих препаратов с учетом эффективности лечения.

Если пациент не принимает других противоэпилептических препаратов, дозу желательно повышать поэтапно каждые 2 или 3 дня, чтобы достичь оптимальной дозы в течение примерно 1 недели.

Если необходима комбинированная терапия с применением других противоэпилептических препаратов, их следует назначать постепенно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты с почечной недостаточностью.

Пациентам с почечной недостаточностью может потребоваться уменьшение дозы или увеличение дозы пациентам, находящимся на гемодиализе. Вальпроат натрия подвергается диализу (см. раздел «Передозировка»). Дозу следует изменять в соответствии с результатами клинического наблюдения за пациентом (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Лекарственное средство назначают детям с массой тела более 17 кг. Эту лекарственную форму не рекомендуется применять детям до 6 лет (существует риск попадания в дыхательные пути при глотании).

Из лекарственных форм для перорального применения для назначения детям до 11 лет лучше всего подходят сироп, раствор для перорального применения и гранулы пролонгированного действия.

Передозировка

При плазменных концентрациях в 5–6 раз выше терапевтического максимума возможно тошнота, рвота и головокружение.

Признаки острой массивной передозировки обычно включают следующие: поверхностная или глубокая кома без возбуждения, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, нарушение функции дыхания, метаболический ацидоз, артериальная гипотензия, циркуляторный коллапс/шок.

Описано несколько случаев развития внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга. Бывали случаи, когда массивная передозировка заканчивалась летальным исходом. Однако прогноз при передозировке обычно благоприятный.

Неотложная помощь в стационаре должна включать при необходимости промывание желудка, обеспечение эффективного диуреза, постоянный контроль сердечно-сосудистой и дыхательной систем. В очень тяжелых случаях в случае необходимости следует проводить экстраренальное очищение крови.

Прогноз при таком отравлении обычно благоприятный. Однако было зарегистрировано несколько летальных исходов.

Симптомы передозировки могут варьироваться, и при наличии очень высоких уровней действующего вещества в плазме возможно возникновение судорог.

Сообщалось о случаях внутричерепной артериальной гипертензии, вызванной отеком головного мозга.

Наличие содержания натрия в составе вальпроата может привести к гипернатриемии при передозировке.

При передозировке вальпроата, приводящего к гипераммонемии, карнитин можно вводить внутривенно, чтобы попытаться нормализовать уровень аммиака.

Побочные эффекты

Побочные реакции классифицируются по системе органов и в зависимости от частоты развития: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($\geq 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить по доступным данным).

Врожденные, родственные и генетические нарушения: врожденные пороки развития и нарушения развития нервной системы (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, тромбоцитопения.

Сообщалось о случаях дозозависимой тромбоцитопении, которые, как правило, проявлялись в систематическом порядке и не имели никаких клинических последствий. У пациентов с асимптомной тромбоцитопенией снижение дозы лекарственного средства, с учетом уровня тромбоцитов и контроля заболевания, обычно способствует устранению тромбоцитопении.

Нечасто – панцитопения, лейкопения; редко – макроцитоз, макроцитарная анемия, аплазия красного костного мозга или эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз.

Результаты обследований: часто – увеличение массы тела*; редко – снижение уровня факторов коагуляции (по меньшей мере одного), патологические результаты тестов на коагуляцию (такие как удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, повышение показателя международного нормализованного соотношения (МНС)) (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»), дефициты витамина В₈ (биотина) / дефицит биотинидазы.

* Поскольку увеличение массы тела является фактором риска развития синдрома поликистоза яичников, следует тщательно контролировать массу тела пациенток (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор; часто – сонливость, головные боли, нистагм, экстрапирамидные расстройства**, ступор*, седация, судороги*, ухудшение памяти, тошнота или головокружение; нечасто – кома*, энцефалопатия*, парестезия, атаксия, обратимый паркинсонизм**, летаргия*; редко – диплопия, когнитивные нарушения с постепенным началом и прогрессирующим развитием (которые могут прогрессировать вплоть до полной деменции), которые были обратимы в течение нескольких недель или нескольких месяцев после отмены лекарственного средства.

*Сообщалось о случаях ступора или летаргии, которые иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии) при применении вальпроата. После его отмены или понижения дозы их проявления уменьшались. Чаще такие эффекты возникают во время комбинированной терапии (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата.

****Эти симптомы могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализационных обследований.**

Со стороны органов слуха: часто – потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения : нечасто – плевральный выпот.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; часто – рвота, заболевания десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастрии, диарея, которые могут наблюдаться в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без необходимости отменять препарат; нечасто – панкреатит, иногда с летальным исходом, требующий немедленной отмены препарата (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны почек и мочевыводящего тракта: часто – недержание мочи; нечасто – почечная недостаточность; редко – энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – транзиторная и/или дозозависимая алопеция, поражение ногтей и ногтевого ложа; нечасто – ангионевротический отек, кожные реакции, нарушения роста волос (например, патологическая текстура волос, изменение цвета волос, патологический рост волос); редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона, мультиформная эритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозной сыпи с эозинофилией и системной симптоматикой) или синдром медикаментозной гиперчувствительности к препарату.

Эндокринные нарушения: нечасто – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вириллизм, акне, и/или увеличение уровней андрогенных гормонов); редко – гипотиреоз (см. раздел «Применение в период беременности или кормление грудью»).

Метаболические и алиментарные расстройства : часто увеличение массы тела (поскольку увеличение массы тела может привести к ухудшению клинических симптомов синдрома поликистозных яичников, массу тела необходимо тщательно контролировать), гипонатриемия; редко – гипераммониемия* (см. также раздел «Особенности применения»), ожирение.

*Сообщалось об единичных случаях умеренной гипераммониемии без изменений в результатах стандартных тестов по оценке функции печени, особенно на фоне политерапии, не требующих прекращения лечения. При отсутствии клинических симптомов прекращение лечения не необходимо. Однако также сообщалось о случаях гипераммониемии, сопровождавшейся неврологическими симптомами (которые могут прогрессировать к коме), следует провести дополнительные обследования (см. также раздел «Особенности применения. Нарушения цикла мочевины и риск развития гипераммониемии и пациенты с риском развития гипокарнитинемии»).

Неизвестно – гипокарнитинемия (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (в том числе кисты и полипы): редко – миелодиспластический синдром.

Со стороны сосудов: часто – геморрагии (см. разделы «Особенности применения»); нечасто – кожный васкулит, преимущественно лейкоцитокластический васкулит.

Общие расстройства: нечасто – гипотермия, нетяжелые периферические отеки.

Гепатобилиарные расстройства : часто – поражение печени (см. раздел «Особенности применения»).

Расстройства со стороны репродуктивной системы: часто - дисменорея; нечасто – аменорея; редко – бесплодие у мужчин (в том

числе снижение подвижности сперматозоидов) (см. раздел «Применение в период беременности или кормление грудью»), поликистозные яичники.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей: редко - снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз, переломы у пациентов во время длительного лечения вальпроата. Механизм, посредством которого вальпроат влияет на метаболизм костной ткани, не определен; редко - острая системная красная волчанка, рабдомиолиз (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики: часто - психоз, агрессия*, нарушение внимания*, галлюцинации, возбуждение*; редко - анормальное поведение, психомоторная гиперактивность, трудности с обучением.

*Эти побочные реакции главным образом наблюдаются у детей.

Дети.

Профиль безопасности вальпроата у детей такой же, как и у взрослых, но некоторые побочные реакции более серьезны или преимущественно наблюдаются у детей. Существует особый риск тяжелого поражения печени у младенцев и маленьких детей, особенно в возрасте до 3 лет. У маленьких детей существует высокая степень риска развития панкреатита. Эти риски уменьшаются с возрастом (см. раздел «Особенности применения»). Психические расстройства, такие как агрессия, возбуждение, нарушение внимания, анормальное поведение, психомоторная гиперактивность и расстройство обучения, в основном наблюдаются у детей.

Срок годности

3 года. Не рекомендуется применять препарат по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Не охлаждать и не замораживать!

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 1, 3 или 6 блистеров в картонной пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Адрес

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

В случае возникновения побочных эффектов и вопросов безопасности применения лекарственного средства, просим обращаться в отдел фармаконадзора ООО «АСИНО УКРАИНА» по адресу: бульвар Вацлава Гавела, 8, г. Киев, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.