

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО**  
**(VALPROCOM 300 CHRONO)**  
**ВАЛЬПРОКОМ 500 ХРОНО**  
**(VALPROCOM 500 CHRONO)**

**Склад:**

*діючі речовини:* вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку);

1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку);

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот.  
Код АТС N03A G01.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

*Для дорослих та дітей:* як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами:

- для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
- для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до вальпроатів та інших компонентів препарату;
- гострий гепатит, хронічний гепатит, випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами;
- печінкова порфірія;
- комбінація з мефлохіном і препаратами звіробоя (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- маса тіла дітей менше 17 кг;
- дитячий вік до 6 років (для даної лікарської форми).

**Спосіб застосування та дози.**

Дозу препарату та тривалість лікування визначає лікар відповідно до віку та маси тіла пацієнта, з урахуванням широкого спектра індивідуальної чутливості до вальпроатів.

*Дорослим* початкова добова доза Вальпрокому хроно становить 10-15 мг/кг маси тіла, потім дозу поступово збільшують до досягнення оптимальної дози. Звичайна підтримуюча доза становить 20-30 мг/кг маси тіла на добу. Однак, якщо епілепсія є неконтрольованою при таких дозах, їх можна збільшити за умови ретельного спостереження за станом пацієнта.

Якщо пацієнт не приймає будь-які інші протиепілептичні препарати, дозу слід збільшувати поступово з

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

інтервалом у 2-3 доби, щоб досягти оптимальної дози приблизно через тиждень.

У пацієнтів, які приймають інші протисудомні препарати, лікування Вальпрокомом хроно починають поступово, щоб досягнути клінічно ефективної дози приблизно впродовж 2 тижнів, після чого, залежно від ефективності лікування, зменшують дози препаратів, що приймаються одночасно.

За необхідності застосування комбінації Вальпрокому хроно з іншими протиепілептичними засобами їх слід вводити в схему лікування поступово.

Хворим літнього віку дозу слід встановлювати залежно від рівня контролю над епілепсією.

*Дітям* звичайна підтримуюча доза становить 30 мг/кг маси тіла на добу.

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

Добову дозу рекомендовано приймати в один або два прийоми. Одноразове приймання можливе у випадку добре контрольованої епілепсії. Препарат приймають внутрішньо під час їжі, не розжовуючи таблетку та запиваючи достатньою кількістю рідини.

### ***Побічні реакції.***

*З боку травної системи:* нудота, блювання, біль в епігастрії, діарея та інші диспептичні розлади частіше з'являються на початку лікування і, як правило, проходять самостійно протягом декількох днів без відміни препарату; зниження або підвищення апетиту; порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину у сироватці крові) та підшлункової залози (панкреатит).

*З боку центральної нервової системи:* сплутаність свідомості, летаргія, ізольовані ступорні стани; оборотна деменція; ізольований оборотний паркінсонізм, тремор, сонливість, головний біль, атаксія, зниження слуху, втрата слуху як оборотна, так і необоротна.

*З боку системи кровотворення:* тромбоцитопенія, анемія, макроцитоз, лейкопенія, панцитопенія.

*З боку системи згортання крові:* в окремих випадках, частіше при застосуванні у високих дозах – зниження рівня фібриногену або подовження часу кровотечі.

*З боку сечовивідної системи:* рідко – порушення функцій нирок, оборотний синдром Фанконі, дуже рідко – енурез, нетримання сечі.

*Алергічні реакції:* екзантематозний висип, в окремих випадках – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема.

*Метаболічні порушення:* ізольована і помірно виражена гіперамоніємія, збільшення маси тіла, дуже рідко - гіпонатріємія.

*Репродуктивні порушення:* аменорея, порушення регулярності менструацій, ризик виникнення полікістозного синдрому яєчників; дуже рідко - гінекомастія.

*Інші:* в окремих випадках – випадіння волосся, васкуліт, неважкі периферичні набряки.

Тератогенний ризик (див. розділ «Застосування в період вагітності»).

### ***Передозування.***

*Симптоми.* При значному передозуванні може виникнути коматозний стан, який супроводжується гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням функції дихання та явищами метаболічного ацидозу, блокада серця, можлива внутрішньочерепна гіпертензія, пов'язана з набряком мозку.

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

### Вагітність

Не рекомендується застосовувати вальпроати під час усього періоду вагітності, а також жінкам дитородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції.

Ризик виникнення вроджених вад розвитку плода, спричинених вальпроатами у вагітних жінок, які їх приймають, у 3-4 рази вище, ніж серед загальної популяції (приблизно 3 %). Найчастіше зустрічаються вади, пов'язані з порушенням закриття ембріональної нервової трубки (приблизно 2–3 %): мієломенінгоцеле, розщеплення хребта, які можна діагностувати в пренатальному періоді; дисморфія обличчя, розщеплення губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця та органів сечостатевої системи, кінцівок (здебільшого вкорочення кінцівок). Необхідне спеціальне пренатальне обстеження пацієнтки з метою виявлення порушень зарощення нервової трубки або інших аномалій розвитку плода протягом перших місяців вагітності. Найважливішими факторами ризику виникнення побічних вроджених вад розвитку було приймання вальпроатів у дозах, що перевищують 1000 мг на добу, та комбіноване застосування з іншими протисудомними засобами.

У дітей, матері яких приймали вальпроати під час вагітності, зафіксоване незначне уповільнення розвитку мови та/або значно частіше відвідування логопеда чи застосування коригувальних заходів. Описано декілька випадків аутизму та пов'язаних з цим розладів у дітей, матері яких під час вагітності приймали вальпроати.

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

Не отримано доказів, що підтверджують ефективність додаткового застосування фолієвої кислоти у жінок, які під час вагітності приймали вальпроати. Однак з урахуванням її позитивного впливу в інших клінічних ситуаціях, фолієва кислота може призначатися у дозі 5 мг/на добу за місяць до та протягом перших двох місяців після зачаття. Незалежно від того, приймає пацієнтка фолієву кислоту чи ні, спеціальне обстеження на наявність вад розвитку плода буде однаковим.

Під час вагітності, якщо продовжується лікування вальпроатами, рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та, по можливості, уникати доз, що перевищують 1000 мг на добу.

У матері перед пологами, а також у новонародженого слід провести коагуляційні тести, зокрема визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі та час згортання крові (активованій частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ)).

У новонароджених, матері яких під час вагітності приймали вальпроати, можливе виникнення геморагічного синдрому, не пов'язаного з дефіцитом вітаміну К.

Повідомлялось про випадки гіпоглікемії у новонароджених протягом першого тижня життя при прийманні матерями вальпроатів.

### Період годування груддю

Екскреція вальпроатів в грудне молоко є досить низькою. Однак, з урахуванням даних про уповільнення розвитку мови у немовлят, матері яких під час вагітності приймали вальпроати, пацієнткам краще відмовитися від годування груддю.

**Діти.** Препарат призначають дітям з масою тіла понад 17 кг. Цю лікарську форму не призначають дітям до 6 років через ризик його потрапляння в дихальні шляхи при ковтанні.

### **Особливості застосування.**

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

передозуванням.

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

Існують поодинокі повідомлення про тяжкі або іноді й летальні ураження печінки. Ранній діагноз гепатотоксичності базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати симптоми, котрі можуть передувати жовтяниці, та інші симптоми, які свідчать про гепатотоксичність:

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

У зв'язку з існуючим ризиком розвитку порушень функції печінки протягом перших 6 місяців лікування (звичайно впродовж 2-12-ого тижня) під час лікування необхідно регулярно контролювати функціональні проби печінки (рівень амінотрансфераз, білірубину, загального білка), згортання крові (протромбіновий час, фібриноген, фактор VIII), кількість тромбоцитів, активність ліпази та альфа-амілази в сечі. При виявленні аномально низького рівня протромбіну, особливо при одночасному зниженні рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівня білірубину і трансаміназ, лікування вальпроатом має бути призупинено. Ризик розвитку побічних ефектів з боку печінки підвищений при комбінованій терапії з іншими антиепілептиками.

Рекомендується поінформувати пацієнта (а якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі описаних клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження, необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби. При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, може спостерігатися тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів. Рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема, визначити рівень протромбіну і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи).

Рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Панкреатит найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію. Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик виникнення летальних випадків значно зростає.

Пацієнт та/або його родина повинні негайно звернутися по медичну допомогу при появі симптомів панкреатиту (таких як біль у животі, нудота та блювання). При наявності симптомів, які свідчать про панкреатит, повинно бути проведене медичне обстеження, включаючи визначення рівня ліпази та/або амілази в плазмі крові. При підозрі на панкреатит застосування Вальпрокому хроно слід терміново припинити.

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

Мета-аналіз рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробувань протиепілептичних лікарських засобів виявив незначне зростання ризику суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього зростання невідомий, а доступні дані не виключають можливості підвищення ризику суїциду при прийомі Вальпрокому хроно.

Слід уважно спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення ознак депресії, схильності до самоушкодження, суїцидальних думок або поведінки.

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

Вальпроат натрію підвищує ризик гіперамоніємії у пацієнтів з порушенням циклу утворення сечовини. Застосування вальпроату натрію у таких пацієнтів слід уникати.

У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором або комою.

Хоча в процесі лікування вальпроатами надзвичайно рідко виникають порушення функцій імунної

системи, можливу користь від застосування Вальпрокому хроно необхідно порівняти з потенційним ризиком при призначенні препарату пацієнтам з системним червоним вовчаком.

Пацієнтів слід попередити про можливість збільшення маси тіла на початку лікування і, для уникнення цього, необхідності дотримання дієти.

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

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

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

Під час лікування Вальпрокомом хроно протипоказане вживання алкоголю.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** При застосуванні препарату Вальпроком хроно не дозволяється керувати транспортними засобами та займатися іншими видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги, здатності зосереджуватись та чіткої координації рухів.

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

Одночасне застосування з препаратами, які можуть спричинити судомні або знижувати судомний поріг, повинно бути враховане або не рекомендоване чи взагалі протипоказане. До таких препаратів належать більшість антидепресантів (іміпраміни, селективні інгібітори захоплення серотоніну), нейролептики (фенотіазини та бутирофенони), мефлохін, бупропріон, трамадол.

***Протипоказані комбінації:***

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

з *препаратами звіробою* – ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі та зменшення ефективності препарату.

***Комбінації, що не рекомендуються:***

слід уникати одночасного застосування Вальпрокому хроно і *саліцилатів* з огляду на те, що ці препарати метаболізуються однаковим шляхом, при цьому відбувається витіснення вальпроєвої кислоти із зв'язку з білками і можливе посилення її дії.

Одночасний прийом Вальпрокому хроно з *антикоагулянтами* і *ацетилсаліциловою кислотою* може призвести до посилення тенденції до кровотечі. Рекомендується контролювати час кровотечі та кількість тромбоцитів під час лікування.

***Комбінації, які слід застосовувати з особливою обережністю:***

з *фенітоїном* - змінюється загальна концентрація фенітоїну в плазмі; виникає ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під впливом фенітоїну.

З *фенобарбіталом*, *примідон* та *карбамазепіном* - препарати прискорюють виведення Вальпрокому хроно з організму і в такий спосіб знижують його ефективність. Крім того, відбувається збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з появою ознак їх передозування, зазвичай у дітей. Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седації, а також визначення рівнів обох протиепілептичних препаратів у крові. Спостерігається збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. При сумісному застосуванні Вальпрокому хроно з карбамазепіном рекомендується



клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрації обох препаратів у плазмі крові та корекція їхнього дозування.

*З карбапенемами, монобактамами (меропенем, паніпенем, азтреонам, іміпенем)* — небезпека появи судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та корекція дози протисудомного препарату.

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

*З фелбаматом* — підвищення концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові та ризику передозування. Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрації фелбамату в плазмі та, можливо, корекція дози Вальпрокому хроно під час лікування фелбаматом та після його відміни.

При одночасному застосуванні з *ламотриджином* з'являється підвищений ризик тяжких шкірних реакцій (синдром токсичного некролізу епідермісу). Підвищення концентрації ламотриджину в плазмі крові через уповільнення його метаболізму в печінці під впливом вальпроату. Якщо необхідна така комбінація, слід ретельно спостерігати за станом пацієнта.

*Комбінації, які слід брати до уваги:*

з *німодипіном* - посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації в плазмі крові (послаблення метаболізму вальпроєвою кислотою).

*Інші види взаємодії:*

дія *гормональних контрацептивів* не зменшується при застосуванні Вальпрокому хроно.

### **Фармакологічні властивості.**

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

Виявляє транквілізуючі властивості, знижує почуття страху, покращує психічний стан і настрої хворих. Високоєфективний при абсансах і скроневиких псевдоабсансах, малоефективний при психомоторних нападах.

*Фармакокінетика.* Біодоступність препарату – приблизно 100 %. Пролонгована форма характеризується уповільненою абсорбцією, більш низькою (приблизно на 25%), але більш стабільною концентрацією в плазмі крові між 4 і 14 годинами, завдяки чому концентрація вальпроєвої кислоти протягом доби більш рівномірна.

Терапевтична ефективність препарату виявляється при концентрації його в плазмі крові від 40 до 100 мг/л. При регулярному прийомі рівноважна концентрація встановлюється на 3 - 4-й день терапії. Більше 96% препарату піддається інтенсивному метаболізму в печінці, 90-95% зв'язується з білками плазми, головним чином, альбуміном. Препарат проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, крізь плацентарний бар'єр, у незначній кількості надходить у материнське молоко при лактації. Виводиться в основному із сечею у кон'югованому вигляді. Період напіввиведення становить 8-20 годин.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

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

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці, при температурі

