

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДЕПАКІН ХРОНО 500 мг
(DEPAKINE CHRONO 500 mg)

Склад:

діючі речовини: вальпроат натрію/вальпроєва кислота;

1 таблетка містить вальпроату натрію 333 мг, вальпроєвої кислоти 145 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 500 мг);

допоміжні речовини: гіпромелоза 4000 (3000 мПа.с), етилцелюлоза (20 мПа.с), кремнію діоксид колоїдний водний, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію сахаринат, гіпромелоза (6 мПа.с), макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171), 30 % поліакрилатна дисперсія.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A G01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

У дорослих: 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).

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

- Гострий гепатит.
- Хронічний гепатит.
- Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.
- Печінкова порфірія.
- Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. «Взаємодії з іншими лікарськими засобами»).
- Діти з масою тіла менше 17 кг.
- Діти віком до 6 років (у зв'язку з ризиком потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Спосіб застосування та дози.

ДЕПАКІН ХРОНО – це форма препарату ДЕПАКІН з уповільненим вивільненням діючої речовини, яка дозволяє знизити максимальну концентрацію діючої речовини в плазмі та забезпечує більш рівномірні концентрації препарату у плазмі впродовж доби.

Обираючи дозу, слід враховувати, що цей лікарський засіб призначають дорослим і дітям з масою тіла понад 17 кг.

Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати у дітей віком до 6 років (існує ризик

потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Дозування

Початкова добова доза препарату зазвичай становить 10-15 мг/кг маси тіла, потім її підвищують до досягнення оптимальної дози (дивіться «Початок лікування»).

Середня добова доза становить 20-30 мг/кг. Однак, якщо епілепсія є неконтрольованою при таких дозах, їх можна збільшити за умови ретельного спостереження за станом пацієнта.

Для дітей звичайна доза становить 30 мг/кг на добу.

Для дорослих звичайна доза становить 20-30 мг/кг на добу.

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

Добову дозу визначають залежно від віку та маси тіла пацієнта, однак слід також враховувати широкий спектр індивідуальної чутливості до вальпроату.

Встановлено кореляцію між добовою дозою, концентрацією препарату в сироватці крові та терапевтичним ефектом: дозу слід встановлювати на основі клінічної відповіді. Визначення концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі може стати доповненням до клінічного спостереження у випадках, коли епілепсію не вдається адекватно контролювати або коли існує підозра на розвиток побічних ефектів. Діапазон терапевтично ефективних концентрацій вальпроату в плазмі зазвичай становить 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Спосіб застосування

Приймають внутрішньо.

Добову дозу слід приймати за один або два рази, бажано під час вживання їжі.

Однократне приймання можливе у випадку добре контрольованої епілепсії.

Таблетку ковтають цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи її.

Початок лікування

- При переході на ДЕПАКІН ХРОНО рекомендується зберігати добову дозу у пацієнтів, належний контроль над захворюванням у яких був досягнутий при застосуванні форм Депакіну із негайним вивільненням діючої речовини.
- Якщо пацієнт вже отримує терапію та приймає інші протиепілептичні препарати, лікування ДЕПАКІН ХРОНО слід починати поступово, досягаючи оптимальної дози приблизно через 2 тижні, після чого, залежно від ефективності лікування, зменшують дози препаратів, що приймаються одночасно.
- Якщо пацієнт не приймає будь-які інші протиепілептичні препарати, дозу слід збільшувати поступово з інтервалом у 2-3 доби, щоб досягти оптимальної дози приблизно через тиждень.
- Якщо необхідно, комбіноване лікування із застосуванням інших протиепілептичних препаратів слід розпочинати поступово (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Побічні реакції. Повідомлялося про поодинокі випадки панкреатиту, які вимагали відміни препарату на ранніх етапах лікування. Ці випадки іноді можуть закінчуватися летально (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Повідомлялося про поодинокі випадки синдрому Паркінсона, які мали оборотний характер.

Описані дуже поодинокі випадки появи когнітивних розладів із поступовим та прогресуючим настанням, які могли прогресувати до повної деменції та бути оборотними упродовж кількох тижнів чи місяців після відміни препарату.

Сплутаність свідомості або судоми: у деяких випадках при лікуванні вальпроатом описаний ступор або летаргія, які іноді призводили до виникнення транзиторної коми (енцефалопатії). Ці випадки були

ізолюваними або пов'язаними із парадоксальним збільшенням частоти епілептичних нападів під час терапії; їхня частота зменшувалася при призупиненні лікування або зменшення дози препарату. Такі випадки найчастіше описувалися при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом) або після різкого збільшення дози вальпроату.

У деяких пацієнтів на початку лікування можуть виникати шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, біль у шлунку, діарея), які зазвичай минають впродовж декількох днів без відміни терапії препаратом.

Досить часто спостерігається ізолювана та помірна гіперамоніємія без зміни показників функціональних печінкових проб, особливо при політерапії. Відмінити препарат у цьому випадку не потрібно.

Однак описані також і випадки гіперамоніємії з неврологічними симптомами (із можливим прогресуванням до коми), які вимагали проведення додаткових обстежень (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко – гіпонатріємія.

Повідомлялося про випадіння волосся, легкий постуральний тремор та сонливість, які мали транзиторний характер і/або залежали від дози препарату.

Існують повідомлення про випадки виникнення головного болю.

Нечасто спостерігалися випадки атаксії.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися досить систематично, але не мали будь-яких клінічних проявів.

У пацієнтів з безсимптомною тромбоцитопенією, якщо це можливо (з урахуванням даних про рівень тромбоцитів та контролю за перебігом епілепсії), просто зменшують дозу лікарського засобу, що, зазвичай, сприяє зникненню тромбоцитопенії.

Описані окремі випадки зниження рівня фібриногену або збільшення часу кровотечі, які не супроводжувалися клінічними проявами, особливо при застосуванні високих доз. Вальпроат пригнічує другу стадію агрегації тромбоцитів. Значно рідше спостерігалися випадки анемії, макроцитозу, лейкопенії та вкрай рідко – панцитопенії.

Спостерігалися реакції з боку шкіри, такі як екзантематозні висипання. Вкрай рідко спостерігалися випадки токсичного епідермального некролізу, синдрому Стівенса-Джонсона та поліморфної еритеми.

Повідомлялося про поодинокі випадки порушення функції нирок.

Описані дуже поодинокі випадки енурезу та нетримання сечі.

Вкрай рідко спостерігалася втрата слуху, як оборотна, так і необоротна.

Повідомлялося про окремі випадки появи нетяжких периферичних набряків.

Спостерігалися випадки збільшення маси тіла. Оскільки збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, слід ретельно контролювати масу тіла пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Існують повідомлення про появу аменореї та порушення регулярності менструального циклу.

Передозування. Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням дихання та явищами метаболічного ацидозу.

Описані також декілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару повинна включати промивання шлунка, якщо є показання, підтримання ефективного діурезу, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи. У дуже серйозних випадках проводять діаліз.

Прогноз при передозуванні, зазвичай, сприятливий. Однак описані декілька випадків передозування, які закінчилися летально.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

За наявними даними не рекомендується застосовувати вальпроат натрію під час усього періоду вагітності, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують ефективні методи контрацепції.

Ризик виникнення вроджених вад розвитку плода, спричинених вальпроатом натрію, у вагітних жінок, які приймають цей препарат, у 3-4 рази вище, ніж серед загальної популяції, в якій він становить 3%. Найчастіше спостерігаються вади, пов'язані із порушенням закриття ембріональної нервової трубки (приблизно 2-3%), лицьова дисморфія, щілини губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок та органів сечостатевої системи, а також деформації кінцівок.

Найважливішими факторами ризику виникнення подібних вроджених вад розвитку є приймання препарату у дозах, що перевищують 1000 мг/на добу, та комбіноване застосування з іншими протисудомними засобами.

Наявні епідеміологічні дані не вказують на зниження загального коефіцієнта розумового розвитку у дітей, матері яких приймали вальпроат натрію під час вагітності. Однак у цих дітей зафіксовано незначне уповільнення розвитку мови та/або значно частіше відвідування логопеда чи застосування коригувальних заходів. Крім цього, описано декілька випадків аутизму та пов'язаних з цим розладів у дітей, матері яких під час вагітності приймали вальпроат натрію. Необхідно проводити додаткові дослідження для того, щоб підтвердити чи спростувати усі ці дані.

Якщо жінка планує вагітність

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.

До цього часу не отримано доказів, що підтверджують ефективність додаткового застосування фолієвої кислоти у жінок, які під час вагітності приймали вальпроат натрію. 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 немає іншої можливості, крім продовження лікування вальпроатом натрію (або не існує альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та, по можливості, уникати доз, що перевищують 1000 мг/на добу.

Незалежно від того, приймає пацієнтка фолієву кислоту чи ні, спеціальне обстеження на наявність вад розвитку плода буде однаковим.

Перед пологами.

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

У новонароджених.

У новонароджених, матері яких приймали цей лікарський засіб під час вагітності, може виникати геморагічний синдром, не пов'язаний з дефіцитом вітаміну К.

Нормальні показники гемостазу у матері не виключають можливості порушення гемостазу у новонародженого. Тому у новонародженого обов'язково визначають кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі та аЧТЧ.

Крім цього, повідомлялося про випадки гіпоглікемії у новонароджених протягом першого тижня

життя

Лактація

Екскреція вальпроату натрію в грудне молоко є досить низькою. Однак з урахуванням питань, які постають у зв'язку із наявними даними про уповільнення розвитку мови у немовлят, матері яких під час вагітності приймали цей препарат (дивіться вище), пацієнткам краще відмовитися від грудного вигодовування дитини.

Діти. Препарат призначають дітям з масою тіла понад 17 кг.

Цю лікарську форму не рекомендується застосовувати у дітей віком до 6 років (існує ризик потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Особливості застосування.

Застереження

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжких нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У випадку застосування вальпроату це насамперед стосується внесення змін у схему комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування.

В організмі людини діюча речовина препарату перетворюється на вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій самій трансформації, щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти (наприклад дивальпроат, вальпромід).

Порушення функції печінки

Умови виникнення

Існують поодинокі повідомлення про тяжкі, а іноді й летальні випадки ураження печінки.

Групу підвищеного ризику становлять немовлята та діти віком до 3 років із тяжкою епілепсією, особливо епілепсією, пов'язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою психічного розвитку та/або вродженим метаболічним чи дегенеративним захворюванням нервової системи. У дітей старше 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ушкодження печінки спостерігалось протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2-12 тижнів, та найчастіше при комплексній протиепілептичній терапії.

Можливі ознаки

Рання діагностика ґрунтується переважно на клінічних симптомах. Насамперед слід брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати появі жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (дивіться «Умови виникнення»):

загальні неспецифічні симптоми, такі як астенія, анорексія, втомлюваність, сонливість, які зазвичай виникають раптово та іноді супроводжуються багатократним блюванням і болем у животі,

рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання курсу лікування.

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

Виявлення

Протягом перших шести місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. Серед традиційних аналізів найважливішими є тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки,

зокрема рівень протромбіну. При виявленні занадто низького рівня протромбіну, особливо якщо це супроводжується змінами в інших лабораторних показниках (значне зниження рівня фібриногену та факторів зсідання крові, підвищення рівня білірубіну та рівнів трансаміназ – див. розділ «Особливості застосування») лікування вальпроатом слід припинити. В якості застережного заходу слід припинити застосування похідних саліцилатів, якщо ці препарати призначені одночасно, оскільки вони використовують ті ж самі шляхи метаболізму.

Панкреатит

Вкрай рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Групу особливого ризику становлять діти молодшого віку.

Панкреатит, який супроводжується негативними наслідками, 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.

Ризик суїциду

Повідомлялося про схильність до суїциду і суїцидальну поведінку у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням протиепілептичних засобів за декількома показаннями. Мета-аналіз даних, отриманих в результаті рандомізованих контрольованих із застосуванням плацебо випробувань протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику схильності до суїциду і суїцидальної поведінки. Причини цього ризику не відомі, а доступні дані не дають можливості виключити підвищення ризику через присутність натрію вальпроату.

Таким чином, пацієнти повинні проходити ретельний моніторинг на предмет будь-яких ознак схильності до суїциду і суїцидальної поведінки, а також повинна враховуватися можливість належного лікування. Пацієнтам (та їхнім медичним кураторам) слід рекомендувати консультуватися з медичними працівниками у випадках виявлення ознак схильності до суїциду або суїцидальної поведінки.

Попередження стосовно показання щодо епілепсії

Впровадження протиепілептичного засобу може, в рідкісних випадках, супроводжуватися посиленням спазмів або розвитком нового типу спазмів у пацієнта незалежно від спонтанних флуктуацій, які спостерігаються при деяких типах епілепсії. У випадках з вальпроатом як правило передбачається внесення змін до розділів, які стосуються одночасного протиепілептичного лікування або фармакокінетичної взаємодії, токсичності (захворювання печінки або енцефалопатія) або передозування.

Запобіжні заходи при застосуванні

Лабораторне дослідження функції печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання») та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, як і при лікуванні іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів.

У цьому випадку рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема, визначити рівень протромбіну) і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

У дітей віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат виключно у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і

виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи.

Перед початком терапії або хірургічного втручання, а також у випадку появи спонтанних гематом чи кровотеч, рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні явища»).

У дітей слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпроєвої кислоти у плазмі крові та відповідно зменшити дозу препарату.

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.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати у пацієнтів із дефіцитом ферментів сечовинного циклу. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою.

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового 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 вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натщесерце та після прийому їжі.

Хоча при лікуванні вальпроатом порушення функції імунної системи спостерігалось вкрай рідко, слід ретельно зважити потенційну користь від застосування вальпроату та потенційний ризик при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла, а також вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму.

Починаючи лікування, необхідно переконатися у відсутності вагітності у жінок дітородного віку, а також у тому, що вони користувалися ефективними засобами контрацепції перед початком лікування (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

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

Пацієнтів, які керують транспортними засобами та працюють із механізмами, слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або одночасного застосування інших медичних препаратів, які можуть посилювати сонливість.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Протипоказані комбінації (див. розділ “Протипоказання”)

З *мефлохіном*: ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та конвульсантний ефект мефлохіну.

З *препаратами звіробою*: ризик зниження концентрації протисудомного препарату в плазмі крові та зменшення його ефективності.

Комбінації, що не рекомендуються (див. розділ «Особливості застосування»)

З *ламотриджином*: підвищений ризик виникнення серйозних реакцій з боку шкіри (синдром токсичного епідермального некролізу). Крім того, підвищення концентрації ламотриджину в плазмі (його метаболізм у печінці уповільнюється під дією вальпроату).

Якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні

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

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

з фелбаматом: збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі та ризик передозування.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрації фелбамату в плазмі та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни.

З фенобарбіталом, примідоном: збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з появою ознак їх передозування, зазвичай у дітей. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу або примідону.

Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седатції; визначення рівнів обох протиепілептичних препаратів у крові.

З фенітоїном (та, як екстраполяція, фосфенітоїн): зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція їхнього дозування.

З топіраматом: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти, при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у випадку появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

Комбінації, які слід брати до уваги

З німодипіном (перорально, та, як екстраполяція, парентерально): посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроату).

Інші види взаємодії

З пероральними контрацептивами: вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему.

Препарат чинить протисудомну дію при різних видах судом у тварин та різних типах епілепсії у людини.

Дані експериментальних та клінічних досліджень вальпроату вказують на існування двох механізмів протисудомної дії препарату.

Перший механізм – це прямий фармакологічний ефект, пов'язаний з концентрацією вальпроату в плазмі та головному мозку.

Другий механізм, очевидно, є непрямим. Він, найімовірніше, пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються в мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану. Найбільш імовірною є гіпотеза про те, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат знижує тривалість проміжної фази сну та одночасно збільшує фазу повільно-хвильового сну.

Фармакокінетика.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що:

Біодоступність вальпроату в крові при пероральному застосування близька до 100%.

Речовина в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, що швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у цереброспінальній рідині близька до концентрації його вільної фракції у плазмі крові.

Період напіввиведення становить від 15 до 17 годин.

Мінімальна концентрація препарату в плазмі крові, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, становить 40-50 мг/л. Ця концентрація може коливатися від 40 до 100 мг/л. Якщо необхідно досягти вищих концентрацій препарату в плазмі крові, слід зважити очікувану користь та ризик появи небажаних явищ, зокрема дозозалежних. Однак, якщо концентрації у плазмі залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

Рівноважна концентрація у плазмі досягається через 3-4 дні.

Зв'язування вальпроату з білками плазми крові є досить значним, дозозалежним та насичуваним.

Препарат виводиться переважно з сечею після його метаболізму шляхом зв'язування з глюкуроною кислотою та бета-окиснення.

Молекулу вальпроату можна діалізувати, однак під час гемодіалізу виводиться тільки вільна фракція вальпроату (приблизно 10%).

Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, що входять до складу метаболічної системи цитохрому P450. На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропрогестагени та пероральні антикоагулянти.

Порівняно з формою вальпроату, вкритою кишковорозчинною оболонкою, форма з уповільненим вивільненням в еквівалентних дозах має такі характеристики:

- відсутність часу затримки всмоктування після прийому;
- подовжена абсорбція;
- ідентична біодоступність;

пік повної концентрації в плазмі та концентрації вільної речовини (C_{\max}) нижче (зниження C_{\max} становить близько 25%, але з відносно стабільною фазою плато, яка досягається через 4-14 годин після приймання), у результаті після застосування двічі на добу однакової дози коливання концентрацій у плазмі зменшується наполовину; більш лінійна кореляція між дозами та концентрацією в плазмі (загальної та вільної речовини) – завдяки такому зниженню максимальних концентрацій можна досягти більш рівномірного розподілу концентрацій вальпроєвої кислоти впродовж доби, після застосування однакової дози двічі на добу коливання концентрацій у плазмі зменшується наполовину; лінійніша кореляція між дозою та концентрацією в плазмі (загальної та вільної речовини).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: майже білі, довгасті таблетки, вкриті оболонкою, майже без запаху або зі слабким запахом, з ризикою з обох сторін.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у сухому місці при температурі не вище +25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. № 30: по 30 таблеток у контейнері, закритому кришкою з вологопоглиначем, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Санофі Вінтроп Індастріа, Франція / Sanofi Winthrop Industrie, France.

Місцєнаходження. 1, rue de la Vierge AMBARES ET LAGRAVE 33565 – CARBON BLANC Cedex, France.

Власник торгової ліцензії. САНОФІ-АВЕНТИС, Франція / SANOFI-AVENTIS, France.