

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАЛЬПРОАТ ОРІОН
(VALPROATE ORION)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: valproic acid;

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 300 мг: білі, майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою;

таблетки по 500 мг: білі, майже білі, таблетки капсулоподібної форми, вкриті оболонкою;

склад: 1 таблетка містить 300 мг або 500 мг натрію вальпроату;

допоміжні речовини: коповідон, гіпромелоза, кремнію діоксид, магнію стеарат, опадрай В-28920, гіпромелоза 6 cps., кислота стеаринова, спирт полівініловий, титану діоксид, тальк, лецитин, камедь ксантанова.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Натрію вальпроат є протиепілептичним засобом. Хімічно, це жирна кислота з розгалуженим ланцюжком.

Механізм дії натрію вальпроату до кінця не з'ясований. Вважається, що механізм дії препарату пов'язаний насамперед із збільшенням концентрації гальмівного нейромедіатора гама-аміномасляної кислоти (ГАМК) в центральній нервовій системі (ЦНС). Крім того, натрію вальпроат може безпосередньо впливати на натрієві та калієві канали нейрональних мембран.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального застосування натрію вальпроат перетворюється у шлунку та тонкій кишці на вальпроєву кислоту, яка швидко та майже повністю абсорбується. Абсолютна біодоступність становить 90–100%. Час досягнення пікової концентрації в плазмі крові (T_{max}) залежить від застосованої лікарської форми. Після одноразового прийому таблеток Вальпроату Оріон з модифікованим вивільненням T_{max} становить $8,6 \pm 2,5$ години (середнє значення \pm стандартне відхилення). Прийом їжі може знизити швидкість, але не ступінь абсорбції.

Розподіл. Приблизно 90–95% натрію вальпроату зв'язується з білками сироватки крові (головним чином альбуміном). Частка незв'язаної речовини зростає в осіб літнього віку, пацієнтів з гіпоальбумінемією, нирковою або печінковою недостатністю та при високих концентраціях натрію вальпроату в сироватці крові (більше 80–85 мг/л). Об'єм розподілу (V_d) у дорослих становить 0,1–0,2 л/кг. Вищі значення V_d (0,2–0,4 л/кг) спостерігалися у дітей та підлітків. Концентрація натрію вальпроату в спинномозковій рідині становить в середньому 10% від рівня в сироватці крові, проте можуть відзначатися помітні індивідуальні відмінності.

Метаболізм та виведення. Натрію вальпроат головним чином метаболізується у печінці перед виведенням з сечею. Основна частина метаболізується шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою. Решта метаболізується шляхом β , ω та ω -1 окиснення. Свідчення про аутоіндукцію відсутні, проте інші засоби можуть підсилювати метаболізм шляхом індукції мікросомальних ферментів печінки. Плазматичний кліренс у здорових добровольців становить приблизно 6–8 мл/кг/год.; у пацієнтів, що приймають засоби, які індукують ферменти, він є вищим (приблизно

15–20 мл/кг/год.). Період напіввиведення ($T_{1/2}$) у здорових добровольців найчастіше становив

12–16 год. у пацієнтів, що приймають засоби, які індукують ферменти, $T_{1/2}$ становить приблизно

9 год. Деякі метаболіти (такі, як 2-ен-вальпроєва кислота) можуть мати протиконвульсивні ефекти, проте їх клінічна значимість у людини не повністю встановлена.

Показання для застосування. Генералізовані епілептичні напади, такі як тоніко-клонічні напади (великі

судомні напади), абсанси (малі напади), міоклонічні та атонічні напади. Як допоміжний засіб при лікуванні парціальних, фокальних нападів.

Спосіб застосування та дози.

Оскільки чіткої кореляції між добовою дозою, концентрацією у сироватці крові та терапевтичним ефектом не продемонстровано, дозування слід добирати залежно від клінічної реакції. Рекомендується найнижча доза, що забезпечує достатній контроль за нападами, особливо під час вагітності. Іноді може бути доцільним визначення концентрації в сироватці крові, наприклад, якщо пацієнт одночасно приймає лікарські засоби, що змінюють кліренс натрію, або при підозрі на побічні ефекти. Терапевтичним вважається діапазон концентрацій в сироватці крові 40–100 мг/л (300

700 мкмоль/л), але у багатьох пацієнтів терапевтична реакція досягається і при інших концентраціях. Ризик небажаних ефектів збільшується, якщо концентрація в сироватці крові (що вимірювалась до застосування першої дози поточної доби) перевищує 100 мг/л.

Таблетки “Вальпроат Оріон” з модифікованим вивільненням слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, склянкою води). Одночасний прийом їжі може знизити швидкість, але не ступінь абсорбції. Таблетки з модифікованим вивільненням призначають один або два рази на добу. Більшість пацієнтів, які раніше не лікувалися лікарською формою з модифікованим вивільненням, можуть бути переведені безпосередньо на препарат з модифікованим вивільненням та продовжувати приймати попередню дозу.

Моноterapia

Дорослі. Для дорослих пропонується початкова доза 600 мг на добу з підвищенням дози кожні 3–7 днів до припинення нападів. Звичайна підтримуюча доза становить 1000–2000 мг на добу (20–30 мг/кг/добу). Максимальна доза становить 2500 мг на добу.

Пацієнти літнього віку. Концентрації незв'язаного натрію вальпроату в сироватці крові в осіб літнього віку вищі, ніж у молодших дорослих людей, проте загальна концентрація препарату не змінюється. Дозу слід визначати за терапевтичною реакцією.

Діти з масою тіла більше 20 кг. Для дітей з масою тіла більше 20 кг пропонується початкова доза 300 мг на добу незалежно від маси тіла, потім дозу підвищують на 100–200 мг кожні 3–7 днів доти, доки напади не припиняться. Для точного підбору дози слід застосовувати іншу лікарську форму натрію вальпроату. Звичайна підтримуюча доза становить 15–30 мг/кг/добу. Максимальна доза становить 35 мг/кг/добу.

Пацієнти з печінковою або нирковою недостатністю або гіпоальбумінемією. У пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю або гіпоальбумінемією незв'язана частина натрію вальпроату в сироватці крові збільшується. Дозування має базуватися на терапевтичній реакції.

Комбінована терапія

При переході з іншого лікарського засобу на таблетки “Вальпроат Оріон” з модифікованим вивільненням або при додаванні таблеток з модифікованим вивільненням до лікування, що проводилося раніше, дозу збільшують поступово до досягнення оптимального рівня. У той же час дозу інших лікарських засобів знижують і поступово відміняють. Якщо необхідно застосувати інший протиепілептичний засіб, його вводять у схему лікування поступово.

Побічна дія.

Небажані ефекти часто є дозозалежними та тимчасовими.

Дуже поширені (>1/10), поширені (>1/100 – <1/10), непоширені (>1/1000 – <1/100), рідкі (>1/10 000 – <1/1000), дуже рідкі (<1/10 000, включаючи поодинокі повідомлення).

	<i>Дуже поширені</i>	<i>Поширені</i>	<i>Непоширені</i>	<i>Рідкі</i>	<i>Дуже рідкі</i>
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Легка тромбоцитопенія, інгібування агрегації		Знижений рівень фібриногену	Спонтанна кровотеча або виникнення синців	Пригнічення кісткового мозку, що призводить до нейтропенії,

	тромбоцитів, подовжений час кровотечі, знижений рівень фактора фон Віллебранда				лейкопенії, апластичної анемії, тяжкої тромбоцитопенії або панцитопенії
Порушення з боку імунної системи				Реакції гіперчутливості	
Ендокринні порушення			Гірсутизм		
Порушення метаболізму та харчування	Безсимптомна гіперамоніємія	Збільшення маси тіла, підвищений апетит	Втрата маси тіла, знижений апетит		Гіперамоніємія з клінічними симптомами (наприклад, енцефалопатія, блювання, атаксія)
Психічні порушення				Дратівливість, гіперактивність, сплутаність свідомості, агресія	Психотичні реакції
Порушення нервової системи		Тремор	Парестезія, сонливість, запаморочення	Головний біль, ригідність, атаксія	Ступор, кома, енцефалопатія, паркінсонізм, оборотна деменція з оборотною церебральною атрофією, судоми
Порушення з боку органів слуху					Дзвін у вухах, втрата слуху (причинний зв'язок невстановлений)
Судинні порушення				Васкуліт	
Шлунково- кишкові порушення		Нудота, шлунково- кишкові подразнення, діарея, підвищення рівня амілази у сироватці			Гострий панкреатит, який може призвести до смерті
Гепатобіліарні порушення	Підвищені рівні печінкових ферментів				Гепатотоксичність, яка може призвести до смерті
Порушення з боку шкіри та підшкірної			Тимчасова алопеція, зміни текстури та	Висип	Мультиформна еритема, синдром Стівенса-

тканини			кольору волосся		Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, акне
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини					Системний червоний вовчак
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів				Енурез у дітей	Ниркова недостатність, синдром Фанконі
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз			Нерегулярні менструації, аменорея, синдром полікістозу яєчника		Гінекомастія
Уроджені, сімейні та генетичні порушення		Дефекти нервової трубки		Вальпроатний синдром плоду	
Загальні порушення та місцеві реакції у місці введення					Гіпотермія

Протипоказання.

Гіперчутливість до натрію вальпроату або будь-якої з допоміжних речовин. Хронічний або гострий гепатит. Тяжка дисфункція печінки, особливо медикаментозна (також в анамнезі). Тяжка дисфункція підшлункової залози. Порфірія. Схильність до кровотеч.

Передозування.

Симптоми. При передозуванні найпоширеніші симптоми включають сонливість, летаргію, нудоту, блювання, запаморочення та тахікардію, також симптоми можуть включати кому, пригнічення дихання, метаболічний ацидоз, тромбоцитопенію та лейкопенію, гіпотензію, судоми, гіпоглікемію, підвищений внутрішньочерепний тиск та порушення електролітного балансу.

Терапія. Специфічного антидоту не існує. Клінічні заходи мають бути націлені на лікування симптомів, що спостерігаються. Слід вдатися до багаторазового застосування активованого вугілля та інших заходів, що знижують абсорбцію. Слід стежити за життєвими функціями та у разі потреби вдаватися до підтримуючих заходів. У випадках передозування успішно застосовувався гемодіаліз. Іноді також застосовувався внутрішньовенно налоксон.

Особливості застосування.

Застереження. Застосування протиепілептичного лікарського засобу в рідких випадках призводить до нового нападу або розвитку нових типів нападів у пацієнта.

Відзначені випадки тяжкого ураження печінки, яке може призвести до смерті. Найвищим є ризик у дітей віком до трьох років з тяжкою епілепсією. Це особливо стосується дітей з розумовою відсталістю, ураженням головного мозку, генетично зумовленими дегенеративними або метаболічними захворюваннями або

захворюваннями печінки в анамнезі. Ризик зростає у пацієнтів, які одночасно приймають і інші протиепілептичні препарати. За наявності одночасно гепатиту та панкреатиту зростає ризик летального кінця. У більшості випадків гепатотоксичність відзначалася протягом перших 6 місяців лікування, звичайно між 2-м та 12-м тижнями. У дітей старше 3 років гепатотоксичність зустрічається значно рідше, і ризик знижується з віком.

До початку лікування слід зібрати анамнез та провести лабораторні дослідження. Регулярно обстежують клінічний стан пацієнта та стежать за лабораторними показниками, особливо протягом перших шести місяців лікування.

Ранній діагноз гепатотоксичності базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати наступні симптоми, які можуть передувати жовтусі. Пацієнта та/або його сім'ю треба поінформувати щодо необхідності негайно звернутися по медичну допомогу при появі симптомів, що свідчать про гепатотоксичність:

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

За наявності підозри на гепатотоксичність необхідно негайно обстежити пацієнта та провести відповідні лабораторні дослідження. Оскільки показники крові не у всіх випадках відхиляються від норми та рівні печінкових ферментів в окремих випадках можуть бути підвищеними і за відсутності порушення функції печінки, при оцінюванні ситуації слід враховувати анамнез пацієнта та клінічну картину. При наявності підозри на гепатотоксичність, застосування натрію вальпроату слід негайно припинити.

Відмічені випадки гострого панкреатиту, які можуть призводити до смерті. Вони можуть спостерігатися незалежно від віку пацієнта або тривалості лікування. Панкреатит з негативним виходом звичайно спостерігається у маленьких дітей та пацієнтів з тяжкою епілепсією, ураженням головного мозку або тих, хто приймає кілька протиепілептичних препаратів. Супутня печінкова недостатність підвищує ризик летального кінця.

Пацієнт та/або його сім'я мають бути поінформовані про необхідність негайного звернення по медичну допомогу при появі симптомів панкреатиту (таких, як біль у животі, нудота та блювання). За наявності симптомів, що свідчать про панкреатит, має бути проведено медичне обстеження, включаючи визначення рівнів ліпази та/або амілази в сироватці крові. При підозрі на панкреатит застосування натрію вальпроату слід негайно припинити.

Запобіжні заходи при застосуванні.

Пацієнти з визначеним порушенням циклу утворення сечовини або підозрою на нього. Натрію вальпроат збільшує ризик гаперамоніємії у пацієнтів з порушенням циклу утворення сечовини. Слід уникати застосування натрію вальпроату такими пацієнтами. Порушення циклу утворення сечовини слід виключити до початку лікування у пацієнтів, які мають в анамнезі: 1) летаргію або кому, що не має пояснення, або підвищення рівня амонію в сироватці крові; 2) печінково-шлунково-кишкові симптоми, що не мають пояснення (анорексія, блювання, цитоліз); 3) наявність в сімейному анамнезі смерті у новонароджених або у дитячому віці. За наявності симптомів (таких як апатія, сонливість, блювання або артеріальна гіпотензія) або при зростанні частоти нападів слід спостерігати за рівнями амонію та натрію вальпроату в сироватці крові та у разі необхідності припинити лікування або знизити дозу.

Лабораторний моніторинг. Крім звичайних досліджень, до початку лікування необхідно провести дослідження функції печінки та підшлункової залози і згортання крові. Через чотири тижні після початку лікування слід знову провести лабораторні дослідження, включаючи загальний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів та визначенням зсілості крові, рівнів амінотрансферази, лужної фосфатази, білірубину та амілази. Щодо функції печінки найбільш інформативними є дослідження, що відображають синтез білка, особливо рівні протромбіну. Слід стежити за зміною рівнів фібриногену, інших факторів коагуляції, білірубину та печінкових ферментів.

Якщо лабораторні параметри знаходяться в нормі або мало змінені та клінічний стан пацієнта нормальний, інші дослідження непотрібні. Рекомендується оцінювати клінічний стан та лабораторні параметри кожні 1-2 місяці протягом перших 6 місяців лікування.

Якщо у пацієнтів з нормальним клінічним станом відмічено суттєве відхилення лабораторних показників від

норми, дослідження повторюють три рази з інтервалом не більше двох тижнів, а потім один раз на місяць протягом перших шести місяців лікування. Якщо рівень трансаміназ (ASAT/ALAT) у три рази перевищить верхню межу норми, слід серйозно розглянути можливість припинення лікування, навіть якщо у пацієнта не спостерігаються клінічні симптоми. Якщо аномальні лабораторні показники виявляються у пацієнта з клінічними симптомами, лікування слід припинити негайно.

Після закінчення перших шести місяців рекомендується проводити лабораторний моніторинг два або три рази на рік. Якщо натрію вальпроат застосовувався протягом кількох років без проблем, лабораторні дослідження можна проводити один раз на рік.

Перед хірургічним втручанням та у випадку появи гематом або спонтанних кровотеч додатково проводять гематологічні дослідження (загальний аналіз крові, що включає підрахунок тромбоцитів, а також час кровотечі та зсілість). Якщо кількість тромбоцитів повторно є нижчою $100 \times 10^9/\text{л}$ або якщо спостерігається кровоточивість, рекомендується знизити дозу натрію вальпроату. У випадку сильної кровотечі або значного зниження кількості тромбоцитів слід розглянути можливість припинити лікування.

Діти. У немовлят та дітей віком до трьох років слід ретельно оцінювати терапевтичну користь відносно ризику гепатотоксичності та панкреатиту. У цій віковій групі рекомендується монотерапія. Особливо слід уникати одночасного призначення дітям похідних саліцилатів, оскільки при цьому зростає ризик гепатотоксичності та кровотечі.

Збільшення маси тіла. Натрію вальпроат часто викликає збільшення маси тіла, іноді значне та прогресуюче. Пацієнтів слід поінформувати про це на початку лікування та вдатися до заходів, що спрямовані на мінімізацію збільшення маси тіла.

Жінки та дівчата. До початку лікування натрію вальпроатом жінкам дітородного віку слід звернутися до спеціаліста, оскільки препарат представляє потенційний тератогенний ризик для плоду. Також існують дані про те, що натрію вальпроат може збільшувати ризик синдрому полікістозу яєчників.

Пацієнти з ураженням кісткового мозку. Пацієнти з ураженням кісткового мозку мають перебувати під ретельним спостереженням.

Системний червоний вовчак. Пацієнтам з симптомами, які можуть свідчити про наявність системного червоного вовчака, цей лікарський засіб призначають з обережністю.

Пацієнти з підозрою на кетоацидоз. Оскільки натрію вальпроат виділяється з сечею частково у формі кетонів, він може зумовити хибнопозитивні результати при дослідженні сечі на кетони.

Ниркова недостатність. Слід враховувати можливість підвищення концентрації незв'язаної вальпроєвої кислоти у сироватці крові пацієнтів з порушенням функції нирок та відповідно знижувати дозу.

ВІЛ-інфіковані пацієнти. Згідно з деякими дослідженнями *in vitro*, натрію вальпроат може стимулювати реплікацію ВІЛ, проте при дослідженні мононуклеарів периферичної крові ВІЛ-інфікованих пацієнтів не відзначено будь-якого мітогеноподібного впливу натрію вальпроату відносно індукції реплікації ВІЛ. Цей ефект не підтверджений у людини *in vivo*. Проте ці дані слід брати до уваги при визначенні вірусного навантаження у ВІЛ-позитивних пацієнтів.

Застосуванні під час вагітності та лактації.

Вагітність. Жінок дітородного віку необхідно докладно інформувати про важливість планування та моніторингу вагітності до початку лікування натрію вальпроатом.

Ризик, пов'язаний з епілепсією та протиепілептичними засобами загалом. У дітей, народжених матерями, хворими на епілепсію, які одержують будь-яке протиепілептичне лікування, загальний рівень вад розвитку у 2-3 рази перевищує рівень (приблизно 3%) вад розвитку, про які повідомляється, у загального населення. Хоча повідомляється про підвищене число дітей з вадами розвитку, народжених під час протиепілептичного лікування, відповідну роль лікування та існуючого захворювання у спричиненні вад розвитку формально не встановлено. Серед вад розвитку найчастіше зустрічаються розщеплення губи, серцево-судинні вади та вади нервової трубки.

Епідеміологічні дослідження припускають зв'язок між застосуванням протиепілептичних засобів та ризиком затримок розвитку. Підвищувати цей ризик можуть багато факторів, включаючи епілепсію у матері та

генетичні фактори. Незважаючи на ці потенційні ризики, не слід вдаватися до раптового припинення протиепілептичної терапії, оскільки це може призвести до початку нападів, що може мати серйозні наслідки для матері та дитини.

Ризик, пов'язаний з натрію вальпроатом. Вальпроєва кислота перетинає плаценту. Загальний ризик вад розвитку під час першого триместру є підвищеним, як і у випадку з застосуванням інших традиційних протиепілептичних засобів. Проте натрію вальпроат, вірогідно, переважно індукує аномалії закриття нервової трубки (такі, як менінгомієлоцеле або розщеплення хребта). Частота аномалій нервової трубки оцінюється як 1-2%. Крім того, існують повідомлення про вальпроатний синдром плода. Цей синдром характеризується краніофасціальними аномаліями з можливим затриманням розвитку, що супроводжується або не супроводжується вадами розвитку основних органів. Існують припущення про генетичну схильність до вальпроатного синдрому плода.

Той факт, що жінка планує вагітність, є підґрунтям для перегляду необхідності протиепілептичної терапії. Жінок дітородного віку слід інформувати про ризики та переваги протиепілептичного лікування під час вагітності.

Незважаючи на потенційні ризики, натрію вальпроат не слід відмінити без консультації спеціаліста, оскільки раптове припинення лікування або зниження дози можуть викликати тяжкі напади, які можуть бути небезпечними і для матері, і для плода.

Якщо натрію вальпроат все ж таки призначають під час вагітності, його застосовують у найнижчих ефективних дозах, переважно у вигляді монотерапії. З метою уникнення високих пікових концентрацій в сироватці крові рекомендується ділити добову дозу на кілька прийомів та застосовувати форму з модифікованим вивільненням. Частота вад розвитку нервової трубки зростає зі збільшенням дози, особливо якщо добова доза перевищує 1000 мг.

Заміщення фолатом до та під час вагітності може знизити частоту виникнення дефектів нервової трубки у дітей жінок, які належить до групи високого ризику. Жінкам слід рекомендувати регулярно застосовувати добавки фолієвої кислоти, якщо вони не застосовують контрацептивні засоби.

Для раннього виявлення тератогенних ефектів рекомендується пренатальний моніторинг (наприклад, ультразвукова діагностика та вимірювання альфа-фетпротеїну).

Ризики для новонароджених. У новонароджених, чії матері одержували натрію вальпроат, дуже рідко відзначається геморагічний синдром, найтяжча форма якого могла призвести до смерті. Геморагічний синдром, ймовірно, пов'язаний з гіпофібринемією. Його слід відрізняти від зниження рівнів залежних від вітаміну К факторів зсідання крові, пов'язаного з протиепілептичними засобами, що індукують ферменти. Необхідно стежити за кількістю тромбоцитів, рівнями фібриногену та факторів коагуляції і проводити дослідження зсідання крові у новонароджених.

Годування груддю. Виділення натрію вальпроату з грудним молоком є низьким, концентрація становить 1-10% від рівня в сироватці крові матері. Клінічних ефектів відносно дітей, яких годують груддю, не відзначено. Годування груддю під час лікування натрію вальпроатом вважається безпечним.

Вплив на здатність керувати транспортом і працювати зі складними механізмами.

Натрію вальпроат може впливати на центральну нервову систему (наприклад, спричинити запаморочення), що може впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з точними механізмами. Ці ефекти вірогідніші при високих дозах або при застосуванні одночасно з іншими препаратами, які впливають на центральну нервову систему (такими, як інші протиепілептичні засоби, бензодіазепіни та алкоголь).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Вплив інших лікарських засобів на метаболізм натрію вальпроату.

Карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал та примідон знижують концентрації вальпроєвої кислоти у сироватці. Рекомендується проводити клінічне спостереження та відстеження концентрації препарату в сироватці, особливо на початку комбінованої терапії та при відміні препарату, що впливає на індукцію ферментів.

Фелбамат може підвищувати концентрації натрію вальпроату. Рекомендується проводити клінічне спостереження та відстеження концентрацій препарату в сироватці, особливо на початку комбінованої терапії.

Етосуксимід може помірно знижувати рівень натрію вальпроату в сироватці.

Флуоксетин може підвищувати рівень натрію вальпроату в сироватці.

Мефлохін, хлорохін. Мефлохін може знижувати рівні натрію вальпроату. Крім того, мефлохін та хлорохін можуть знижувати поріг судомної готовності. Супутнє застосування не рекомендується. Якщо комбінація є необхідною, потрібне ретельне спостереження.

Карбапенемові антибіотики можуть швидко знижувати рівні натрію вальпроату в сироватці. При супутньому застосуванні потрібне ретельне клінічне спостереження та визначення концентрацій препарату в сироватці.

Рифампін підвищує кліренс натрію вальпроату та знижує рівень натрію вальпроату в сироватці.

Еритроміцин та ізоніазид можуть підвищувати рівень натрію вальпроату в сироватці.

Ацетилсаліцилова кислота при антипіретичних дозах може витіснити натрію вальпроат з місць зв'язування з білками плазми та інгібувати метаболізм натрію вальпроату.

Циметидин може підвищувати рівень натрію вальпроату в сироватці.

Вплив натрію вальпроату на метаболізм інших лікарських засобів. *Ламотриджин.* Натрію вальпроат інгібує метаболізм ламотриджину та збільшує період напіввиведення, концентрації в сироватці та токсичність ламотриджину. Супутнє застосування не рекомендується. Якщо застосування комбінації є необхідним, слід застосовувати знижену дозу ламотриджину. Потрібне ретельне клінічне спостереження та відстеження концентрацій препарату в сироватці. Зокрема, слід відстежувати серйозні шкірні реакції та при їх виникненні негайно припинити застосування ламотриджину.

Карбамазепін. Натрію вальпроат може інгібувати метаболізм карабмазепіну та карабмазепіну-10, 11-епоксиду. Існують повідомлення про клінічну токсичність при застосуванні натрію вальпроату разом з карабмазепіном.

Фенітоїн. Натрію вальпроат витісняє фенітоїн з місць його зв'язування з білками, що значно підвищує концентрацію незв'язаного фенітоїну у сироватці та тканинах. При довготривалому застосуванні концентрація незв'язаного фенітоїну зазвичай повертається до початкового рівня. Крім того, натрію вальпроат може інгібувати метаболізм фенітоїну. При визначенні рівнів фенітоїну слід оцінювати незв'язану форму.

Фенобарбітал, примідон. Натрію вальпроат інгібує метаболізм фенобарбіталу та примідону. При виникненні седації або інших ознак інтоксикації барбітуратами дозу фенобарбіталу (або примідону) слід негайно знизити.

Фелбамат, етосуксимід. Натрію вальпроат може інгібувати метаболізм та спричинювати підвищення рівнів фелбамату та етосуксиміду в сироватці.

Зидовудин. Натрію вальпроат інгібує метаболізм зидовудину, що може призвести до підвищеної токсичності зидовудину.

Лоразепам, амітриптилін, нортриптилін. Натрію вальпроат інгібує метаболізм та підвищує концентрації в сироватці лоразепаму, амітриптиліну та нортриптиліну.

Німодипін. Натрію вальпроат інгібує метаболізм німодипіну, що може спричинити артеріальну гіпотензію.

Інші. Рекомендується з обережністю застосовувати натрію вальпроат у комбінації з новими протиепілептичними засобами, чії фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості можуть бути недостатньо визначеними. При супутньому застосуванні топірамату та натрію вальпроату може бути підвищеним ризик гіперамоніємії. Рекомендуються клінічне спостереження та вимірювання рівнів амонію в сироватці, особливо на початку комбінованої терапії та при виникненні евокативних симптомів.

Натрію вальпроат може спричинити тромбоцитопенію, недостатність функції тромбоцитів або знижені рівні фактора коагуляції. Це може підвищувати ризик геморагії, асоційованої з антикоагулянтами (такими, як варфарин) та препаратами, що інгібують агрегацію тромбоцитів (такими, як ацетилсаліцилова кислота). Натрію вальпроат може також інгібувати метаболізм варфарину. При супутньому застосуванні з антикоагулянтами рекомендується регулярний моніторинг коагуляції крові.

Натрію вальпроат може потенціювати седативні ефекти інших лікарських засобів (таких, як нейролептики, інгібітори MAO, антидепресанти та бензодіазепіни).

Існують випадки стану абсансу при супутньому застосуванні клоназепаму та натрію вальпроату.

Потенційно гепатотоксичні лікарські та рослинні засоби і алкоголь можуть підвищити гепатотоксичність натрію вальпроату.

Натрію вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивних засобів, оскільки він не має значного ензиміндукуючого потенціалу.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при кімнатній температурі (15–25 °С) в недоступному для дітей місці.

Термін придатності 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 30 або 100 таблеток у флаконі з водопоглинаючою капсулою; в картонній коробці.

Виробник. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Адреса. Оріонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.