

## **Состав**

*действующие вещества:* вальпроат натрия / вальпроевая кислота

1 таблетка Вальпроком 300 Хроно содержит вальпроата натрия 200 мг и вальпроевой кислоты 87 мг (что соответствует 300 мг вальпроата натрия на 1 таблетку)

*вспомогательные вещества:* этилцеллюлоза, аммонийно-метакрилатный сополимер (тип В), кремния диоксид коллоидный, покрытие для нанесения оболочки (гипромеллоза, 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 фаской, с насечкой с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Производные жирных кислот.

Код АТХ N03A G01.

## **Фармакодинамика**

Противосудорожный препарат пролонгированного действия. Ингибирует гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) -трансфераза, тормозит биотрансформацию ГАМК (инактивацию), стабилизирует и повышает ее содержание в центральной нервной системе. Стимулирует центральные ГАМК-эргические процессы (в т.ч. тормозные стресс-лимитирующие), понижает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга.

Проявляет транквилизирующие свойства, снижает чувство страха, улучшает психическое состояние и настроение больных. Высокоэффективный при абсансах и височных псевдоабсансах, малоэффективен при психомоторных припадках.

Известно, что в фармакологических исследованиях вальпроат ингибировал различные экспериментально индуцированные судороги (генерализованные и фокальные). Аналогично и у людей противоэпилептическое эффект препарату также может наблюдаться при различных типах эпилепсии.

В некоторых исследованиях *in vitro* наблюдалась стимулирующее действие вальпроата на репликацию ВИЧ-1. Однако этот эффект не очень выражен и не является воспроизводимым во всех экспериментах. Клинические последствия этого наблюдения у ВИЧ-1-инфицированных пациентов неизвестны. Эти данные нужно учитывать при оценке измерений вирусной нагрузки при применении вальпроата натрия ВИЧ-1-инфицированным пациентам.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывания*

Биодоступность - около 100%.

Лекарственное средство Вальпроком 300 Хроно имеющийся в плазме крови в виде вальпроевой кислоты.

Лекарственное средство Вальпроком 300 Хроно немедленно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его абсорбция является постоянной и длительной. Поэтому нет пиков концентраций в плазме крови, а терапевтические концентрации вальпроевой кислоты лучше поддерживаются со временем.

### *Распределение*

Объем распределения вальпроевой кислоты преимущественно ограничен кровью и внеклеточной жидкостью претерпевает быстрого обмена.

Связывание с белками крови происходит в основном с альбумином и дозозависим и насыщаемая. При общей концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40-100 мг / л доля ее свободной фракции составляет обычно 6-15%.

Уровень вальпроевой кислоты в спинномозговой жидкости подобный концентрации несвязанной вещества, его в плазме крови (около 10%).

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

Терапевтическая эффективность препарата проявляется при концентрации в плазме крови от 40 до 100 мг / л (278-694 мкмоль / л). При регулярном приеме препарата Вальпроком 300 Хроно равновесная концентрация устанавливается на 3-4-й день терапии, в некоторых случаях - через длительный период времени. В случае сохранения общего уровня вальпроевой кислоты в плазме крови более 150 мг / л (1040 мкмоль / л) необходимо снижение суточной дозы. Более 96% препарата подвергается интенсивному метаболизму в печени, 90-95% связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином. Препарат

проникает через гематоэнцефалический барьер, через плацентарный барьер, при применении препарата Вальпроком 300 Хроно женщинами, которые кормят грудью, вальпроевая кислота выводится в грудное молоко (1-10% от общей концентрации в сыворотке крови).

### *Метаболизм*

Метаболизм препарата Вальпроком 300 Хроно преимущественно происходит в печени. Основными метаболическими путями является конъюгация с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. В отличие от большинства других противосудорожных препаратов, вальпроат натрия не ускоряет свою собственную деградацию или деградации других веществ, таких как эстрогены-прогестагены. Это свойство указывает на то, что он не индуцирует ферменты, входящие в метаболической системы цитохрома P450.

### *Вывод*

В течение длительного лечения период полувыведения вальпроевой кислоты из плазмы крови у взрослых составляет 10,6 часа (но может колебаться от 5 до 20 часов), что является основой для схемы дозирования два раза в сутки.

У доношенных младенцев период полувыведения составляет 20-30 часов. Однако он быстро приближается к значениям, характерным для взрослых, по мере того, как ребенок взрослеет. Вальпроевая кислота выводится преимущественно почками.

Небольшая фракция остается неизменной, но большая часть обнаруживается в моче в виде метаболитов.

### *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

#### *У пациентов с почечной недостаточностью*

Уровень связывания с альбумином снижен. Таким образом, следует учитывать увеличение свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме крови, что является следствием этого, и соответствующим образом уменьшать дозу.

#### *У пациентов пожилого возраста*

Были обнаружены изменения фармакокинетических параметров, но они были незначительными.

Таким образом, для подбора дозы решающим является клинический ответ пациента (контроль приступов).

## **Показания**

Основным показанием к применению препарата Вальпроком 300 Хроно, желателно в качестве монотерапии, является первичная генерализованная эпилепсия: малые эпилептические припадки / абсансных эпилепсия, массивные билатеральные миоклонические судороги, большие приступы эпилепсии с миоклонией или без нее, фотосенситивные формы эпилепсии.

Также в качестве монотерапии 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);
- эпилепсия с вторичной генерализацией;
- смешанные формы эпилепсии (генерализованные и парциальные).

Лечение эпизодов мании, ассоциированных с биполярными аффективными расстройствами, при наличии противопоказаний к применению или непереносимости лития.

Профилактика рецидивов дистимичный эпизодов у взрослых пациентов с биполярными расстройствами, у которых при лечении эпизодов мании является терапевтический ответ на терапию вальпроатом.

## **Противопоказания**

- Беременность, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- противопоказано применять женщинам репродуктивного возраста, если не выполнены условия «Программы предотвращения беременности» (см. разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- повышенная чувствительность к препарату, дивальпроат, вальпроат или к любому из компонентов лекарственного средства в анамнезе;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелый гепатит в индивидуальном или семейном анамнезе пациента, особенно вызванные лекарственными препаратами;

- печеночная порфирия;
- комбинация из мефлохином и экстрактом зверобоя (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- вальпроат противопоказан пациентам с митохондриальными расстройствами, вызванными мутациями в ядерном гене, кодирующем митохондриальный фермент полимеразу гамма, например с синдромом Альперса - Гуттенлохера, детям в возрасте до двух лет, у которых подозревается наличие расстройства, связанного с полимеразой гамма, а также пациентам с нарушением орнитинового цикла в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»);
- недостаточность ферментов цикла мочевины (см. раздел «Особенности применения»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Противопоказаны комбинации

*Зверобой.* Риск снижения плазменных концентраций и уменьшения эффективности антиконвульсанта.

### Нерекомендованных 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, нужно осуществлять тщательный клинический контроль за состоянием пациента.

*Пены.* Риск развития судорог из-за быстрого снижения плазменных концентраций вальпрооевой кислоты, которые могут достичь уровней, ниже порога обнаружения.

### Комбинации, которые требуют особых мер предосторожности при применении

*Ацетазоламид.* 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 концентрации в плазме крови и, возможно, коррекция дозы противосудорожного препарата при лечении антибактериальным препаратом и после его отмены.

*Карбамазепин.* Увеличение плазменных концентраций активного метаболита карбамазепина с признаками передозировки. Кроме того, снижение плазменных концентраций вальпроевой кислоты усиления ее печеночного метаболизма карбамазепина. Показан клиническое наблюдение, определение концентраций в плазме крови и коррекция дозы обоих антиконвульсантов.

*Фелбамат.* Увеличение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови с риском передозировки. На фоне терапии фелбаматом и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы вальпроата.

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

*Фенобарбитал и примидон.* Усиление гипераммониемии с повышением риска энцефалопатии. Показан регулярный контроль клинических и лабораторных показателей.

*Фенитоин и фосфенитоин.* 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 усиления печеночного метаболизма вальпроата. На фоне терапии рифампицином и после его отмены показан клиническое наблюдение, контроль лабораторных показателей и, возможно, корректировки дозы антиконвульсанта.

*Руфинамид.* Возможно увеличение концентраций руфинамиду, особенно у детей с массой тела менее 30 кг. Для детей с массой тела менее 30 кг, после титрования общая доза не должна превышать 600 мг / сут.

*Топирамат.* Увеличение энцефалопатии и увеличение риска развития гипераммониемии. 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 делать общий анализ крови на наличие анемии.

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

### Другие виды взаимодействия

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

*Литий.* Лекарственное средство Вальпроком 300 Хроно не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

## **Особенности применения**

### *Программа предотвращения беременности*

Из-за высокого тератогенный потенциал и риск нарушений развития младенцев, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроата, лекарственное средство Вальпроком 300 Хроно не следует применять детям и подросткам женского пола, женщинам репродуктивного возраста и беременным женщинам, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или непереносимых. Если лечение другими препаратами невозможно, вальпроат назначается в соответствии с требованиями «Программы предотвращения беременности» (см. Раздел «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Условия Программы предотвращения беременности**

Врач, назначающий препарат, должен:

- в любом случае оценивать индивидуальные обстоятельства, привлекать пациентку к обсуждению вариантов лечения и обеспечить понимание рисков и мер по минимизации рисков;
- оценивать вероятность 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 воздействию вальпроата;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проведения анализа на беременность перед началом лечения и если нужно - в течение лечения;
- посоветовать пациентке методы контрацепции и проверить способность пациентки непрерывно применять эффективные методы контрацепции в течение всего курса лечения вальпроатом (см. Также подраздел «Контрацепция» ниже);
- убедиться, что пациентка понимает необходимость регулярного (по крайней мере ежегодного) пересмотра лечения специалистом, который имеет 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 начала прекращения использования методов контрацепции;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость срочного обращения к врачу в случае наступления беременности;
- выдать информационный буклет для пациента;
- убедиться, что пациентка поняла опасность и необходимость мер, связанных с применением вальпроата (форму ежегодного информирования о рисках).

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

### Дети женского пола

- Врач, назначающий препарат, имеет убедиться в том, что родители / опекуны детей женского пола понимают необходимость обратиться к специалисту сразу же после того, как у ребенка женского пола, принимает вальпроат, появятся менструации.
- Врач, назначающий препарат, имеет убедиться в том, что родители / опекуны детей женского пола получили исчерпывающую информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития нервной системы, в том числе степень этих рисков для детей, подвергавшихся воздействию вальпроата во время своего внутриутробного развития
- У пациенток, у которых уже начались менструации, врач, назначающий препарат, должна 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 все другие условия 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 на беременность.* Перед началом терапии вальпроатом необходимо исключить беременность. Лечение вальпроатом нельзя начинать женщинам репродуктивного возраста, у которых не было получено 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 необходимо повторять через регулярные промежутки времени в течение лечения.

*Контрацепция.* Женщины репродуктивного возраста, которым назначается вальпроат, должны использовать эффективные методы контрацепции непрерывно в течение всего периода лечения вальпроатом. Этим пациенткам необходимо предоставить исчерпывающую информацию по вопросам предотвращения беременности и направить их для консультации по вопросам контрацепции, если они не используют эффективные методы контрацепции. Следует использовать по крайней мере один эффективный метод контрацепции (желательно не зависящую 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 привлечением пациентки к обсуждению, чтобы обеспечить ее активное участие и соблюдение рекомендаций врача. Даже если у пациентки отмечается аменорея, она должна выполнять все рекомендации по эффективной контрацепции.

*Ежегодный пересмотр лечения специалистом.* Специалист должен по крайней мере ежегодно переоценивать, есть ли вальпроат наиболее приемлемым средством лечения для этой пациентки. Специалист должен обсуждать форму ежегодного информирования о рисках в начале лечения и при каждом ежегодном пересмотре лечения и убеждаться в том, что пациентка понимает приведенную в ней информацию. Форма ежегодного информирования о рисках должно быть надлежащим образом заполненная и подписанная врачом, который назначает препарат, и пациенткой (или его законным представителем).

*Планирование беременности.* Если женщина планирует забеременеть, специалист, опытный в ведении эпилепсии, должен выполнить 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 невозможно, женщина должна получить дополнительные консультации по рискам, связанных с вальпроатом, для нерожденного ребенка и принять сознательное решение по планированию семьи.

*Беременность.* Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, 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 к специалисту с опытом в тератологии для проведения оценки и консультирование по лечению препаратом во время беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Провизор должен убедиться, что при каждом отпуска препарату пациентке предоставляется карточка пациента и пациентка понимает приведенную в ней информацию. В случае запланированной или подозреваемой беременности пациенткам рекомендуется не прекращать прием вальпроата и немедленно обратиться к специалисту.

*Учебные материалы.* Для помощи медицинским работникам и пациентам по вопросам избежать применения вальпроата при беременности владелец регистрационного удостоверения предоставляет учебные материалы, содержащие предостережение о тератогенности (способности вызывать врожденные пороки развития) и фетотоксичности (способности вызывать нарушения развития нервной системы) препарату, инструкции по применению вальпроата женщинам репродуктивного возраста и подробную информацию о требованиях Программы предотвращения беременности. Информационный буклет для пациента и карта пациента должны быть выданы всем женщинам репродуктивного возраста, применяют 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 его законным представителем).

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

Эти судороги необходимо дифференцировать с теми, что 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 передозировки.

Поскольку этот препарат метаболизируется до вальпроевой кислоты, его можно комбинировать с другими лекарственными средствами, испытывают такой же трансформации, во избежание передозировки вальпроевой кислоты (например с вальпроатом семинатрию, вальпромид).

### *Тяжелое поражение печени*

*Условия возникновения.* Отмечены случаи тяжелого поражения печени, которое иногда может приводить к летальному исходу. Самый высокий риск, особенно в случае одновременного приема других противоэпилептических препаратов, наблюдается у новорожденных и детей до 3 лет с тяжелой эпилепсией, в частности это касается детей с поражением головного мозга, умственной отсталостью и / или генетически обусловленными метаболическими или дегенеративными заболеваниями.

В возрасте от 3 лет риск значительно снижается и продолжает постепенно снижаться с возрастом.

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

Признаки, на которые следует обратить внимание. Ранний диагноз базируется на клинической картине. В частности, следует учитывать такие симптомы, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска (см. Выше «Условия возникновения»):

- неспецифические симптомы, которые появляются внезапно, например астения, анорексия, летаргия, сонливость, иногда связанные с повторными случаями рвота и боли в животе

- у пациентов с эпилепсией - рецидив эпилептических припадков, несмотря на надлежащее соблюдение рекомендаций по терапии.

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

*Обнаружения.* Исследование функции печени следует провести до начала терапии, а затем регулярно в течение первых 6 месяцев лечения. Необходимо отметить, что часто наблюдается изолированное и преходящее повышение уровня трансаминаз без клинических признаков, особенно в начале терапии. Кроме обычных исследований, наиболее информативными являются исследования, отражающие синтез белка, в частности уровне протромбина. В случае подтверждения патологически низкого уровня протромбина, особенно в связи с другими биологическими патологическими показателями (значительное снижение уровней фибриногена и факторов коагуляции, повышение уровня билирубина и печеночных ферментов) необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Вальпроком 300 Хроно. При одновременной терапии салицилатами следует также прекратить их применение, поскольку они имеют такой же метаболический путь. Следует повторно сделать лабораторные анализы в зависимости от выявленных изменений показателей.

*Панкреатит.* Очень редко наблюдались случаи тяжелого панкреатита, иногда с летальным исходом. Он может возникать независимо от возраста пациента и продолжительности лечения, особенно высок этот риск у детей раннего возраста.

Панкреатит с неблагоприятным клиническим исходом, как правило, наблюдается у детей младшего возраста или у пациентов с тяжелой эпилепсией, поражением головного мозга и у тех, кто получает политерапию противэпилептическими препаратами.

Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск летальных исходов значительно возрастает.

В случае возникновения острой боли в животе или таких желудочно-кишечных симптомов, как тошнота, рвота и / или отсутствие аппетита, следует рассмотреть диагноз панкреатита, а для пациентов с повышенными уровнями ферментов поджелудочной железы необходимо отменить препарат и применять альтернативную терапию.

Детям до 3 лет препарат Вальпроком 300 Хроно следует применять только в качестве монотерапии. Пациентам этой возрастной группы терапию следует начинать только после сравнения клинических преимуществ и риска поражения печени или развития панкреатита.

Рекомендуется делать анализы крови (развернутый 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 гематом или спонтанных кровотечений (см. раздел «Побочные реакции»).

*Почечная недостаточность.* У пациентов с почечной недостаточностью может возникнуть необходимость уменьшить дозу. Поскольку иногда очень сложно интерпретировать данные по концентрации препарата в плазме крови, дозу необходимо корректировать в зависимости от полученного клинического эффекта.

Следует избегать одновременного назначения детям производных салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и риском кровотечений.

Этот лекарственный препарат противопоказан к применению у пациентов 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 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, перед началом любой терапии вальпроатом необходимо сделать анализы и оценки метаболических показателей и особенно тесты по оценке содержания аммиака в крови натощак и после приема пищи.

Хотя известно, что это лекарственное средство обуславливает иммунологические расстройства лишь в исключительных случаях, для пациентов с системной красной волчанкой следует взвесить соотношение польза / риск

В начале лечения следует проинформировать пациента о риске увеличения массы тела, и для возведения 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 противосудорожные средства по нескольким показаниям. Метаанализ данных, полученных в ходе рандомизированных плацебо исследований противосудорожных средств, также показал незначительное повышение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого эффекта неизвестен, и доступные на сегодня данные не дают возможности исключить повышение этого риска на фоне применения вальпроата.

В связи с этим следует наблюдать за состоянием пациентов для своевременного выявления суицидальных мыслей и поведения и назначать соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, которые за ними ухаживают) следует предупреждать, что при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

*Влияние длительного лечения на метаболизм костной ткани.* Сообщалось о случаях снижения минеральной плотности костной ткани, которые могут свидетельствовать о наличии остеопении или остеопороза и даже приводить к возникновению атипичных переломов у пациентов, которые проходили длительное лечение вальпрооевой кислотой. Механизм действия вальпрооевой кислоты на метаболизм костной ткани еще не выяснен (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Карбапенемы.* Одновременное применение лекарственного средства Вальпроком 300 Хроно и карбапенемов не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Пациенты с известным или подозреваемым митохондриальным заболеванием.* Вальпроат может провоцировать или усиливать клинические симптомы имеющихся митохондриальных заболеваний, вызванных мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент полимеразу гамма (POLG).

В частности, у пациентов с наследственными нейророботической синдромами, вызванными мутациями в гене POLG (например с синдромом Альперса - Гуттенлохера), сообщалось о случаях вызванного вальпроатом острой печеночной недостаточности и случаи смерти из-за нарушения 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 нижеследующим) энцефалопатия неясного происхождения, рефрактерная эпилепсия (очаговая, миоклоническая), эпилептический статус, отставание в развитии, регрессия психомоторных функций, аксональная

сенсомоторная нейропатия, миопатия, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия или затруднена мигрень с затылочной аурой. Исследования на наличие мутации POLG следует выполнять в соответствии с текущей клинической практики диагностической оценки таких нарушений (см. Раздел «Противопоказания»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Это лекарственное средство не рекомендуется назначать одновременно с ламотриджином и пенемамы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

1 таблетка этого лекарственного средства содержит 47 мг натрия. Это необходимо учитывать пациентам, соблюдающим строгую диеты с низким содержанием натрия.

*Когнитивные или экстрапирамидные расстройства.* Когнитивные или экстрапирамидные расстройства 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 являются обратимыми после отмены препарата (см. Раздел «Побочные реакции»).

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

*Алкоголь.* Во время лечения вальпроатом не следует употреблять алкогольные напитки.

*Влияние 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.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат Вальпроком 300 Хроно влияет на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами в связи с возможным развитием побочных реакций. Пациентов следует предупредить о риске развития сонливости, особенно в случае противосудорожного политерапии или при применении в комбинации с бензодиазепинами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

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

- во время беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны;
- женщинам репродуктивного возраста, если не выполнены условия «Программы предотвращения беременности».

### *Врожденные пороки развития*

Сообщалось, что при мета, в который были включены исследования-реестры и когортные исследования, показал, что в 10,73% детей, рожденных женщинами с эпилепсией, которые получали монотерапию вальпроатом во время беременности, были врожденные пороки развития (95% доверительный интервал (ДИ): 8,16-13,29). Такой риск наиболее частых пороков развития выше, чем в общей популяции, где риск составляет примерно 2-3%. Этот риск является дозозависимым, однако установить предельное значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удастся. Имеющиеся данные свидетельствуют о повышении частоты редких и частых пороков развития.

Чаще всего встречаются недостатки, связанные с нарушением закрытия эмбриональной нервной трубки (примерно 2-3%), дисморфии лица, расщепление губы и неба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек, мочеполовой системы (особенно гипоспадия), дефекты развития конечностей (в том числе билатеральная аплазия лучевой кости) и множественные аномалии различных систем организма.

### *Нарушения развития*

Известно, что внутриутробное воздействие препарату может вызвать нежелательные эффекты относительно умственного и физического развития детей. Этот риск, вероятно, является дозозависимым, однако установить на основании имеющихся данных пороговое значение дозы, ниже которого риск отсутствует, не удастся. Точный период беременности, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, и возможность риска в течение всего периода беременности не может быть исключена. Сообщалось, что исследования с участием детей дошкольного возраста, в период внутриутробного развития подвергались воздействию вальпроата, показали, что примерно в 30-40% случаев отмечались задержки их развития, такие как задержка развития речи и ходьбы, снижение интеллектуальных функций, недостаточны языковые навыки (разговорная речь и понимание языка) и нарушение памяти.

Есть данные, что коэффициент интеллекта (IQ), который определялся у детей школьного возраста (в возрасте 6 лет), которые во время внутриутробного развития 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 по долгосрочным последствиям ограничены.

Имеющиеся данные свидетельствуют, что у детей, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, существует повышенный риск расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей исследуемой популяцией.

Некоторые данные свидетельствуют, что у детей, при внутриутробном развитии подвергались воздействию вальпроата, с большей вероятностью могут развиваться симптомы синдрома нарушения внимания с гиперактивностью.

Женщины репродуктивного возраста. Препарат Вальпроком 300 Хроно не следует применять женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие средства лечения неэффективны или плохо переносятся пациенткой. В случае невозможности применения других средств лечения препарат Вальпроком 300 Хроно можно назначить только при условии соблюдения требований «Программы предотвращения беременности» (см. Раздел «Особенности применения»), в частности:

- пациентка не является беременной (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 по крайней мере один эффективный метод контрацепции;
- пациентка информирована о рисках применения вальпроата во время беременности.

У женщин репродуктивного возраста необходимо повторно оценивать соотношение польза / риск через регулярные интервалы времени на фоне лечения (по крайней мере ежегодно).

*Если женщина планирует беременность.* Лечение вальпроатом женщин, планирующих беременность или которые являются беременными, необходимо переоценить. По возможности нужно принять все меры по замене препарата для

женщин, планирующих беременность, соответствующим альтернативным методом лечения перед оплодотворением и к прекращению применения методов контрацепции (см. Раздел «Особенности применения»). Если такой перевод невозможно, женщина должна получить дополнительные консультации по риску применения вальпроата для нерожденного ребенка и принять сознательное решение по планированию семьи.

Прием препаратов фолиевой кислоты до беременности и в начале беременности может снизить риск возникновения дефектов нервной трубки, которые могут возникнуть при любой беременности. Однако имеющиеся данные не подтверждают, что это предотвращает рождение детей с дефектами или пороками развития вследствие действия вальпроата.

*Беременные женщины.* Применение вальпроата для лечения эпилепсии противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Если женщина, которая принимает вальпроат, забеременеет, ее необходимо немедленно направить к специалисту для рассмотрения возможности применения альтернативных средств лечения.

Во время беременности тонико-клонические припадки и эпилептический статус с гипоксией у женщины сопровождаются особым риском смерти беременной и нерожденного ребенка.

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

Следует применять самую низкую эффективную дозу и разделить суточную дозу препарату на несколько доз для приема в течение дня. Применение лекарственной формы с пролонгированным действием более приемлемое по сравнению с другими лекарственными формами для избежания 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 консультирование по лечению препаратом во время беременности.

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

*Перед родами.* Перед родами у женщины следует оценить показатели свертывания крови, включая, в частности, определение содержания тромбоцитов, уровней фибриногена и времени свертывания крови (активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ).

*Риск в неонатальном периоде.* Очень редко сообщалось о случаях геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроат во время беременности. Данный геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и / или снижением уровня других факторов свертывания крови. Также сообщалось о афибриногенемия, что может привести к летальному исходу. Однако нужно отличать этот синдром от снижения уровня витамина К, вызванного фенобарбиталом и индукторами ферментов. Нормальные показатели гемостаза у матери не дают основания исключить нарушения гемостаза в ее новорожденного ребенка. В связи с этим у новорожденных нужно определить количество тромбоцитов, уровень фибриногена в плазме крови, провести коагуляционные пробы и определить факторы свертывания крови.

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, судом и расстройств сосание).

*Контроль состояния новорожденных / детей старшего возраста.* У детей, подвергшихся воздействию вальпроата во время своего внутриутробного развития, следует тщательно контролировать показатели нервно-психического развития и при необходимости как можно раньше назначить соответствующее лечение.

*Кормления грудью.* Вальпроат выводится в грудное молоко в концентрации, составляет 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 300 Хроно, следует принимать с учетом пользы

грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения для женщины.

*Фертильность.* Были сообщения о случаях аменореи, поликистоза яичников и повышение уровня тестостерона у женщин, принимавших вальпроат (см. Раздел «Побочные реакции»). Применение вальпроата может также привести к нарушению фертильной функции у мужчин (см. Раздел «Побочные реакции»). В случаях, о которых было сообщено, фертильная дисфункция была обратимой и исчезала после прекращения лечения.

### **Способ применения и дозы**

Вальпроком 300 Хроно - это форма препарата с замедленным высвобождением действующего вещества, которая позволяет уменьшить максимальную и обеспечивает более равномерную концентрацию действующего вещества в плазме в течение суток. Препарат принимают внутрь желательно во время приема пищи. Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема. Однократное применение возможно в случае хорошо контролируемой эпилепсии. Таблетку глотать целиком, не измельчая и не разжевывая, запивая половиной стакана воды, молока или другого безалкогольного напитка. Через процесс удлинённого высвобождения препарата и тип вспомогательных веществ в составе препарата инертная матрица не всасывается в желудочно-кишечном тракте, она выводится в процессе опорожнения после высвобождения действующего вещества.

Подростки женского пола, женщины репродуктивного возраста.

Лечение вальпроатом должно быть инициировано и контролироваться специалистом, который имеет 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 неэффективны или непереносимых. В этом случае вальпроат назначается в соответствии с требованиями «Программы предотвращения беременности» (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Эпилепсия*

*Обычная доза.* Суточную дозу препарата и продолжительность лечения определяет врач в зависимости от возраста и массы тела пациента, учитывая широкий спектр индивидуальной чувствительности к препарату.

Оптимальная доза Вальпроком Хроно устанавливается на основании клинического ответа. Иногда может быть целесообразным определение

концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови, например, в случаях, когда не удается достичь адекватного контроля над припадками или есть угроза развития побочных эффектов.

Пероральная монотерапия первой линии.

Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением позволяет применять препарат Вальпроком 300 Хроно в однократной дозе.

Средняя суточная доза препарату, которую желательно принимать в начале приема пищи, чаще всего составляет:

- 25 мг / кг для новорожденных и детей;
- 20-25 мг / кг для подростков;
- 20 мг / кг для взрослых;
- 15-20 мг / кг у пациентов пожилого возраста.

Если возможно, препарат Вальпроком 300 Хроно следует начинать постепенно. Начальная суточная доза вальпроата составляет 10-15 мг / кг, затем дозу следует постепенно увеличивать до достижения оптимальной дозы.

Если пациент не принимает любые другие противоэпилептические препараты, дозу следует увеличивать постепенно с интервалом в 2-3 дня, чтобы достичь оптимальной дозы примерно через неделю.

Может быть иницировано фазу наблюдения, если при применении препарата в виде монотерапии достигнуто таких доз 15 мг / кг / сут у пожилых пациентов, 20 мг / кг / сут у взрослых и подростков и 25 мг / кг / сут у детей и младенцев. Если клиническая эффективность является удовлетворительной, достигнутую дозу необходимо поддерживать на этом уровне. Суточные дозы более 25 мг / кг у пожилых пациентов, более 30 мг / кг у взрослых и подростков и более 35 мг / кг у детей и младенцев, особенно при применении вальпроата в качестве монотерапии, является редко необходимыми. Если при применении препарата в этом диапазоне доз не удалось достичь адекватного контроля, дозу можно увеличивать дальше. Суточные дозы 50 мг / кг желательно разделить на 3 приема в сутки. В таких случаях необходимо усилить клинический мониторинг и контроль лабораторных показателей (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение препарата Вальпроком 300 Хроно в комбинации с другими противоэпилептическими средствами.

При назначении в комбинации с другими противоэпилептическими средствами применения вальпроата натрия необходимо начинать постепенно, как и при применении в качестве монотерапии первой линии. Средняя суточная доза, как

правило, аналогична таковой при применении в качестве монотерапии. Однако в некоторых случаях может потребоваться увеличить дозу на 5-10 мг / кг по сравнению с дозой при монотерапии препаратом.

Также следует учитывать влияние препарата Вальпроком 300 Хроно на другие противоэпилептические средства (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Замена другого противоэпилептического средства на препарат Вальпроком 300 Хроно.

Переход от терапии другими противоэпилептическими средствами на применение препарата Вальпроком 300 Хроно качестве монотерапии должен быть постепенным, так же, как и инициирования применения препарата Вальпроком 300 Хроно качестве монотерапии первой линии. При инициировании терапии препаратом Вальпроком 300 Хроно дозу других противоэпилептических средств, преимущественно барбитуратов, необходимо постепенно уменьшать в течение 2-8 недель до полного прекращения.

Лечение маниакального синдрома при биполярных расстройствах.

Рекомендованная начальная доза - 20 мг / кг / сут. Эту дозу необходимо как можно быстрее увеличивать, пока не будет достигнута минимальная терапевтическая доза, которая позволяет достичь желаемого клинического эффекта.

Как правило, желаемый клинический эффект достигается при концентрации вальпроата в плазме крови от 45 до 125 мкг / мл.

Дозу можно корректировать в зависимости от индивидуальной клинической ответа. Максимальная доза не должна превышать 3000 мг в сутки.

Рекомендуемая поддерживающая доза лечения при биполярных расстройствах - 1000-2000 мг в сутки.

Профилактика рецидивов маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярными расстройствами.

Доза препарата, применяемого для профилактики рецидивов, должна быть самой низкой возможной, при которой достигается адекватный контроль острых маниакальных симптомов. Превышать максимальную суточную дозу 3000 мг.

Дети женского пола, подростки женского пола, женщины репродуктивного возраста и беременные женщины.

Терапию вальпроатом следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения эпилепсии. Терапию следует начинать только в случае, когда другие методы лечения неэффективны или не переносятся пациентами (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»). Во время каждого нового визита пациенту к врачу необходимо проводить тщательную переоценку соотношения польза / риск лечения вальпроатом в рамках регулярного контроля терапии. Терапию вальпроатом желательно назначать в виде монотерапии и в самой эффективной дозе, желательно в лекарственной форме удлинённого высвобождения, чтобы избежать высоких максимальных концентраций в плазме крови. Суточную дозу следует разделить как минимум на два приема.

## **Дети**

У пациентов в возрасте до 18 лет оценка эффективности и безопасности препарата Вальпроком 300 Хроно для лечения маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярными расстройствами, не проводилась.

## **Передозировка**

При значительной передозировке может возникнуть кома поверхностная или глубокая, которая сопровождается гипотонией мышц, гипорефлексия, миоз, угнетением функции дыхания и явлениями метаболического ацидоза, возможна внутричерепная гипертензия, связанная с отеком мозга, миокардиальная депрессия, приводит к гипотензии, циркуляторный коллапс / шок.

Прогноз при передозировке обычно благоприятный. Однако описано несколько случаев передозировки с летальным исходом.

Симптомы могут варьировать; сообщалось о начале эпилептических приступов при высоких уровнях в плазме крови. Описаны также несколько случаев повышения внутричерепного давления, связанные с отеком головного мозга.

Наличие натрия в составе препарату может привести к гипернатриемии при передозировке.

Неотложная помощь в условиях стационара должен включать промывание желудка, если после приема препарата прошло не более 10-12 часов, тщательное наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы.

В нескольких отдельных случаях успешно применяли налоксон. В случае необходимости проводят гемодиализ и гемоперфузию.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции классифицируются 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, семейные и генетические расстройства. Врожденные пороки развития и нарушение 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, не имели никаких клинических последствий.

У пациентов с асимптомной тромбоцитопенией снижение дозы лекарственного средства, если возможно с учетом уровня тромбоцитов и контролем заболевания, обычно устраняет тромбоцитопению.

Нечасто панцитопения, лейкопения.

Редко аплазия костного мозга, эритроцитарная аплазия, агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

*Результаты исследований.*

Редко: снижение уровня факторов коагуляции (не менее одного), патологические результаты тестов на коагуляцию (например удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, повышение показателя международного нормализованного соотношения (МНС)) (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»), дефицит биотина / дефицит биотинидазы.

*Со стороны нервной системы.*

Очень часто тремор.

Часто экстрапирамидные расстройства \*\* (иногда необратимые), ступор \*, сонливость, судороги \*, ухудшение памяти, головная боль, нистагм, тошнота или головокружение.

Нечасто кома \*, энцефалопатия \*, летаргия \* обратный синдром паркинсонизма \*\*, атаксия, парестезии.

Редко обратная деменция с атрофией головного мозга, когнитивные расстройства.

\* Сообщалось о случаях ступора или летаргии, иногда приводили к транзиторной коме (энцефалопатии) после отмены препарата или снижения дозы. Чаще всего такие эффекты возникают при комплексном лечении (особенно с применением фенобарбитала или топирамата) или после резкого повышения дозы вальпроата натрия.

\*\* Эти симптомы могут сопровождаться признаками атрофии головного мозга по данным визуализаций и исследований.

*Со стороны органов слуха и ушного канала.*

Часто глухота.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Нечасто плевральный выпот.

*Желудочно-кишечные расстройства.*

Очень часто тошнота.

Часто рвота, заболевания десен (в основном гиперплазия десен), стоматит, боль в эпигастриальной области, диарея, которые могут наблюдаться в начале лечения и обычно проходят через несколько дней без отмены препарата.

Нечасто панкреатит, иногда с летальным исходом, который требует немедленной отмены препарата (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны почек и мочевых путей.*

Нечасто - почечная недостаточность.

Редко энурез, недержание мочи, тубулоинтерстициальный нефрит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Часто транзиторная и / или дозозависимая алопеция, поражения ногтей и ногтевого ложа.

Нечасто ангионевротический отек, сыпь, нарушения роста волос (например, необычная текстура волос, изменение цвета волос, аномальный рост волос).

Редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, DRESS-синдром (синдром медикаментозного высыпания с эозинофилией и системной симптоматикой) или синдром медикаментозной гиперчувствительности к препарату.

*Эндокринные расстройства.*

Нечасто синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогенная алопеция и / или увеличение уровней андрогенных гормонов).

Редко гипотиреоз (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления 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.

Часто гипонатриемия.

Редко гипераммониемия \* (см. Раздел «Особенности применения»), ожирение.

\* Сообщалось о единичных случаях умеренной гипераммониемии без каких-либо существенных изменений в результатах стандартных тестов для оценки функции печени, особенно на фоне политерапии. При отсутствии клинических симптомов прекращения лечения не является необходимым. Однако если гипераммониемия сопровождается неврологическими симптомами, необходимы дополнительные обследования (см. Также раздел «Особенности применения»).

*Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (в том числе кисты и полипы).*

Редко миелодиспластический синдром.

*Со стороны сосудов.*

Часто кровотечение (см. Раздел «Особенности применения»).

*Общие расстройства.*

Нечасто нетяжкие периферические отеки, гипотермия.

*Гепатобилиарной системы.*

Часто поражения печени (см. Раздел «Особенности применения»).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.*

Часто дисменорея.

Нечасто аменорея.

Редко влияние на сперматогенез (в частности, снижение подвижности сперматозоидов) (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»), поликистозные яичники.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей.

Нечасто: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз, переломы у пациентов, получавших длительное лечение вальпроатом. Механизм воздействия вальпроата влияет на метаболизм костной ткани не определен.

Редко системная красная волчанка, рабдомиолиз (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны психики.

Часто спутанность сознания, галлюцинации агрессия \* возбуждения \*, нарушение внимания \*.

Редко патологическое поведение \* психомоторная гиперактивность \*, трудности с обучением \*.

\* Эти эффекты наблюдаются преимущественно у детей.

*Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять мониторинг соотношения польза / риск применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакции через национальную систему фармаконадзора.

### **Срок годности**

3 года. Не применять лекарственное средство после окончания срока годности.

### **Условия хранения**

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

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 10 блистеров в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Фарма Старт».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).