МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002240- 070915
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Вальпроевая кислота Сандоз®

таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 2

Срок введения изменений с «__»_070915_ 20___г.

Старая редакция	**Новая редакция**
Торговое название препарата: Вальпроевая кислота Сандоз®.	**Торговое название препарата:** Валопиксим.
Противопоказания	**Противопоказания**
• повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата;	• повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата;
• острый гепатит;	• острый гепатит;
• хронический гепатит;	• хронический гепатит;
• тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;	• тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и (или) его близких кровных родственников;
• тяжелые поражения печени с	• тяжелые поражения печени с

летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; • тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; • печеночная порфирия; • комбинация с мефлохином; • комбинация со зверобоем продырявленным; • геморрагический диатез, тромбоцитопения; • детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).	летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; • тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; • печеночная порфирия; • комбинация с мефлохином; • комбинация со зверобоем продырявленным; • геморрагический диатез, тромбоцитопения; • нарушения карбамидного цикла образования мочевины (в т.ч. у близких кровных родственников); • митохондриальные заболевания, вызванные мутацией ядерного гена POLG, кодирующего ДНК-полимеразу γ (например, синдром Альперса-Гуттенлохера), подозрение на такие заболевания; • детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).
С осторожностью: • заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; • беременность;	***С осторожностью***: • заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; • беременность;

• врожденные ферментопатии; • при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения; • почечная недостаточности (требуется коррекция доз); • гипопротеинемия; • у пациентов, получающих несколько противосудорожных препаратов из-за повышенного риска поражения печени; • при одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); • при одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);	• врожденные ферментопатии; • при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, анемия, тромбоцитопения); • почечная недостаточность (требуется коррекция доз); • гипопротеинемия; • у пациентов, получающих несколько противосудорожных препаратов, из-за повышенного риска поражения печени; • при одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); • при одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);

• при одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты); • при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты); • при одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).	• при одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций этих препаратов и/или вальпроевой кислоты); • при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты); • при одновременном применении топирамата и ацетазоламида (риск развития энцефалопатии); • у пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин

	пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности:* во время беременности особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода, представляет развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии. *Риск, связанный с применением препарата во время беременности:* экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на животных, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность* *Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности:* во время беременности особый риск как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода, представляет развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии. *Риск, связанный с применением препарата во время беременности:* экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на животных, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, чьи матери получали вальпроевую кислоту в связи с эпилепсией,

встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки, черепно-лицевые деформации, пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы, а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при применении во время беременности некоторых других противоэпилептических препаратов. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом, *аплазии, нарушения развития речи, дисморфии, противосудорожного синдрома плода, волчьей пасти, гипоспадии.* Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с	наблюдается повышенная частота встречаемости больших и малых пороков развития (пороки развития нервной трубки, черепно-лицевые деформации, заячья губа и волчья пасть, краниостеноз, пороки развития конечностей (включая двустороннюю аплазию лучевой кости), сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей, а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при применении во время беременности некоторых других противоэпилептических препаратов. Риск возникновения дефектов нервной трубки у детей, чьи матери получали терапию вальпроевой кислотой, составил 1-2 %, по сравнению с рисками в общей популяции: 0,06-0,07 % (6-7 случаев на 10000 новорожденных). Данные мета-анализа, включавшие регистры и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, чьи матери получали монотерапию вальпроевой

пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей, генетические, социальные факторы, факторы внешней среды, недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности. Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным	кислотой в связи с эпилепсией, , составляет 10,73 % (95 %, доверительный интервал 8,16-13,29). Данная терапия влечет за собой более высокий риск серьезных врожденных пороков развития по сравнению с рисками в общей популяции, которые составляют приблизительно 2-3 %. Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного явления, однако пороговую дозу, выше которой существует риск, установить невозможно. Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери в связи с эпилепсией получали монотерапию вальпроевой кислотой, был приблизительно в 1,5 раза выше чем в случаях монотерапии фенитоином, в 2,3 раза выше чем при монотерапии карбамазепином или фенобарбиталом и приблизительно в 3,7 раза выше чем при монотерапии ламотриджином. Также сообщалось о развитии *афибриногенемии* с летальным исходом, *аплазии, нарушения развития речи, дисморфии,*

комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой. В связи с вышеизложенными данными, препарат не должен применяться при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит. Вопрос о необходимости применения препарата или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая препарат, планирует беременность. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом. Женщины детородного возраста	*противосудорожного синдрома плода, волчьей пасти, гипоспадии.* Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и задержкой развития (в частности, снижения вербального IQ) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Было установлено, что у 30-40 % детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеются задержки на раннем этапе развития, в частности, задержка ходьбы и речи, также отмечаются более низкие интеллектуальные способности, неудовлетворительное владение речью и проблемы с памятью. По данным проспективного когортного исследования, при участии детей младшего школьного возраста (6 лет), подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты (N=62), коэффициент умственного развития (IQ) в среднем был на 7-10 единиц ниже, чем коэффициент умственного

должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности. Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний: • при биполярных расстройствах следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой; • показании эпилепсии вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным	развития у детей, матери которых во время беременности принимали другие противоэпилептические препараты. Задержка развития часто сочеталась с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей, генетические, социальные факторы, факторы внешней среды, недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности. Также сообщалось о повышенном риске развития различных аутистических расстройств (приблизительно в 3 раза) и детского аутизма (приблизительно в 5 раз) по сравнению с общей популяцией. Имеются ограниченные данные, которые подтверждают, что у детей,

является применение лекарственных форм препарата медленного высвобождения. За месяц до зачатия и в течение двух месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг в сутки), так как это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки. Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. *Риск для новорожденных:* Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Геморрагический синдром связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами	подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, существует риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму. Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту. *Период грудного вскармливания:* экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10% концентрации в сыворотке крови. Исходя из литературных данных и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль нежелательных реакций препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.	В связи с вышеизложенными данными, препарат не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. В частности, его применение возможно в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит. Вопрос о необходимости применения препарата или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, получающая препарат, планирует беременность. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом. Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности. Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то

	следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний: • при биполярных расстройствах следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой; • при показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения. За месяц до зачатия и в течение двух месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту

	(в дозе 5 мг в сутки), так как это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки. Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. *Риск для новорожденных:* Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Геморрагический синдром связан с гипофибриногенемией и, возможно, обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы

	свертывания крови и коагулограмму. Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту. Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. У новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникнуть синдром отмены (в частности, проявления ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог, затруднений при вскармливании). *Период грудного вскармливания:* экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10% концентрации в сыворотке крови. Исходя из литературных данных и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом матери

	могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль нежелательных явлений препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. *Фертильность:* у мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие. У женщин сообщалось о развитии аменореи, поликистоза яичников, повышении уровня тестостерона. Фертильность восстанавливалась после отмены препарата.
Способ применения и дозы Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их. Вальпроевая кислота Сандоз® применяется при назначении врача, режим дозирования подбирается индивидуально. Таблетки, не разжевывая, запивают с большим количеством жидкости (например, стаканом воды), если это возможно за 1 час до еды. Суточная доза может быть назначена в 1-2 приема. Необходимое	**Способ применения и дозы** Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их. Валопиксим применяется при назначении врача, режим дозирования подбирается индивидуально. Таблетки, не разжевывая, запивают большим количеством жидкости (например, стаканом воды), если это возможно, за 1 час до еды. Суточная доза может быть принята в 1-2 приема. Необходимое количество

количество точно определяется врачом в каждом конкретном случае. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии Данная лекарственная форма противопоказана для детей младше 6 лет с массой тела более 17 кг (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании). Вальпроевая кислота Сандоз® представляет собой форму замедленного высвобождения действующего вещества, что позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток. ***Режим дозирования при эпилепсии*** Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально. Следует подбирать минимальную эффективную дозу для предотвращения развития приступов эпилепсии (особенно во время беременности).	точно определяется врачом в каждом конкретном случае. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии. Данная лекарственная форма противопоказана для детей младше 6 лет и с массой тела менее 17 кг (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании). Валопиксим представляет собой форму замедленного высвобождения действующего вещества, что позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток. ***Режим дозирования при эпилепсии*** Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально. Следует подбирать минимальную эффективную дозу для предотвращения развития приступов эпилепсии (особенно во время беременности). Суточная доза должна

Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы. Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40 - 100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л). При монотерапии начальная доза обычно составляет 5 - 10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую затем постепенно повышают каждые 4 - 7 дней из	устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы. Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу. Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л). При монотерапии начальная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы

расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии. Средние суточные дозы (при длительном применении): • для детей 6 - 14 лет (масса тела 20 - 30 кг) - 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600 -1200 мг); • для подростков (масса тела 40 - 60 кг) - 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000- 1500 мг); • для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) - в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200 - 2100 мг). Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату. Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови.	тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии. Средние суточные дозы (при длительном применении): • для детей 6-14 лет (масса тела 20-30 кг) - 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг); • для подростков (масса тела 40-60 кг) - 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг); • для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) - в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг). Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату. Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови. В некоторых случаях полный

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4 - 6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока. Большинство пациентов, которые уже принимают другие лекарственные формы вальпроевой кислоты не пролонгированного действия, могут быть переведены на лекарственную форму этого препарата пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Вальпроевая кислота Сандоз® следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата,	терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует превышать рекомендуемую среднесуточную дозу раньше этого срока. Большинство пациентов, которые уже принимают другие лекарственные формы вальпроевой кислоты не пролонгированного действия, могут быть переведены на лекарственную форму этого препарата пролонгированного действия сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на препарат Валопиксим следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом необходимо снизить дозу принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат

особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4 - 6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу вальпроевой кислоты. При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять к лечению постепенно. ***Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах*** *Взрослые* Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально.	отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу вальпроевой кислоты. При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять к лечению постепенно. ***Режим дозирования при маниакальных эпизодах при биполярных расстройствах*** *Взрослые* Суточная доза подбирается лечащим врачом индивидуально. В клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела,

В клинических исследованиях начальная доза, составлявшая 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела, показала приемлемый профиль безопасности. Формы выпуска с замедленным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект. Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000 - 2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, получающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы. *Дети и подростки* Эффективность и безопасность применения препарата при лечении	показала приемлемый профиль безопасности. Формы выпуска с замедленным высвобождением можно принимать один или два раза в сутки. Доза должна увеличиваться как можно быстрее до достижения минимальной терапевтической дозы, которая вызывает желаемый клинический эффект. Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия. Пациенты, получающие суточную дозу выше 45 мг/кг/сутки, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Продолжение лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах должно проводиться путем приема индивидуально подобранной минимальной эффективной дозы. *Дети и подростки* Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не

маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались. *Применение препарата у пациентов особых групп* У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок при подборе дозы.	оценивались. *Применение препарата у пациентов особых групп* У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок при подборе дозы. *Девочки, женщины с детородным потенциалом и беременные* Терапию препаратом должен назначать и контролировать специалист, имеющий опыт лечения эпилепсии/биполярного расстройства. Лечение следует начинать лишь в том случае, когда

	другие схемы терапии неэффективны или при их плохой переносимости (*см. Раздел «Особые указания»*), следует тщательно и регулярно оценивать пользу и риск при проведении терапии. Вальпроат лучше назначать в виде монотерапии с применением минимальной эффективной дозы, по возможности используя лекарственную форму с пролонгированным высвобождением во избежание слишком высоких концентраций в плазме крови. Суточную дозу следует принимать как минимум в два приема.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), не частые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000) и очень редкие (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), нечастые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000) и очень редкие (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны крови и лимфатической системы *часто:* анемия, тромбоцитопения; *нечасто*: панцитопения, лейкопения. Картина крови возвращается к норме после отмены препарата *(см. Раздел «Особые указания»)*; *редко:* нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, макроцитарная анемия, макроцитоз, агранулоцитоз, *частота неизвестна*: изолированное снижение содержания фибриногена в крови и удлинение протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями, в особенности при применении высоких доз (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов). Спонтанные синяки и кровотечения свидетельствуют о необходимости отмены препарата и проведения обследования *(см. Раздел «Особые указания»)*. *Со стороны нервной системы*	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *часто:* анемия, тромбоцитопения; *нечасто*: панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. Картина крови возвращается к норме после отмены препарата *(см. Раздел «Особые указания»)*; *редко:* нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, макроцитарная анемия, макроцитоз, агранулоцитоз, снижение факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного протромбинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО)). Спонтанные синяки и кровотечения свидетельствуют о необходимости

очень часто: тремор; *часто:* переходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость, экстрапирамидные расстройства, головная боль, ступор, судороги, нарушение памяти, нистагм; *нечасто:* атаксия; кома, энцефалопатия, заторможенность, включая обратимый паркинсонизм, парастезия; *редко:* деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимая в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата, когнитивные нарушения. Несколько редких случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящих к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть изолированными или сочетаться с учащением частоты судорожных припадков (несмотря на лечение), уменьшающейся при отмене препарата или уменьшении его дозы. Эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности с фенобарбиталом или	отмены препарата и проведения обследования *(см. Раздел «Особые указания»)*. <u>*Нарушения со стороны нервной системы*</u> *очень часто*: тремор; *часто:* преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость, экстрапирамидные расстройства, головная боль, ступор, судороги, нарушение памяти, нистагм; *нечасто:* атаксия; кома, энцефалопатия, заторможенность, включая обратимый паркинсонизм, парестезия; *редко:* деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимая в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата, когнитивные нарушения. Несколько редких случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящих к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть изолированными или сочетаться с учащением частоты судорожных припадков (несмотря на лечение), уменьшающейся при отмене

топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты *(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)*. Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование). Сообщалось о возникновении седативного эффекта. При монотерапии он возникал в редких случаях в самом начале лечения и обычно носил временный характер. Также отмечались внезапная агрессия, гиперактивность и нарушение поведения. <u>*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*</u> *часто:* глухота (причинно-следственная связь не установлена). <u>*Со стороны желудочно-кишечного тракта*</u> *очень часто*: тошнота; *часто:* боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней. Частоту нежелательных явлений можно	препарата или уменьшении его дозы. Эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии (в частности, с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты *(см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)*. Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование). Сообщалось о развитии седативного эффекта. При монотерапии он возникал в редких случаях в самом начале лечения и обычно носил временный характер. Также отмечались внезапная агрессия, гиперактивность и нарушение поведения. <u>*Нарушения со стороны органа зрения*</u> *частота неизвестна:* диплопия. <u>*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*</u> *часто:* глухота (причинно-следственная связь не установлена). <u>*Нарушения со стороны желудочно-*</u>

снизить, принимая препарат после еды; *нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом *(см. Раздел «Особые указания»).* *Со стороны почек и мочевыводящих путей* *редко*: энурез, синдром Фанкони (дефект функции проксимальных почечных канальцев, приводящий к глюкозурии, аминоацидурии, фосфатурии и урикозурии). Имеется несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен. *Со стороны кожи и подкожных тканей* *часто:* преходящая или дозозависимая алопеция (рост волос обычно возобновляется в течение шести месяцев, при этом волосы могут стать более вьющимися, чем раньше), гиперчувствительность; *нечасто:* ангионевротический отек, сыпь; *редко:* токсический эпидермальный некролиз *(см. Раздел «Взаимодействие с другими*	*кишечного тракта* *очень часто:* тошнота; *часто:* рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней после прекращения терапии. Частоту нежелательных явлений можно снизить, принимая препарат во время или после еды; *нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом *(см. Раздел «Особые указания»)*; *частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *нечасто:* почечная недостаточность; *редко*: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, синдром Фанкони (дефект функции проксимальных почечных канальцев, приводящий к глюкозурии, аминоацидурии, фосфатурии и урикозурии). Имеется несколько отдельных сообщений о развитии

лекарственными препаратами»), синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, сыпь, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром); *очень редко:* гирсутизм, акне. *Со стороны обмена веществ и питания* *часто:* повышение аппетита, гипонатриемия; *редко:* изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата. При возникновении рвоты, атаксии, помутнения сознания следует прекратить лечение препаратом *(см. Раздел «Особые указания»)*. *Эндокринные нарушения* *нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; *редко:* гипотиреоз. *Со стороны сосудов* *часто*: кровоизлияния *(см. Раздел «Особые указания»)*;	обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *часто:* преходящая или дозозависимая алопеция (включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза; рост волос обычно возобновляется в течение шести месяцев, при этом волосы могут стать более вьющимися, чем раньше), гиперчувствительность, поражения ногтей и ногтевого ложа; *нечасто:* ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос (исчезновение волнистости или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами)), гирсутизм, акне; *редко:* токсический эпидермальный некролиз *(см. Раздел «Взаимодействие с другими*

нечасто: васкулит. *Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *нечасто*: снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии; *редко*: системная красная волчанка *(см. Раздел «Особые указания»)*. Данные по влиянию вальпроевой кислоты на костный метаболизм отсутствуют. *Общие нарушения* *нечасто:* небольшие периферические отеки. *Лабораторно-инструментальные нарушения* *часто:* увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует тщательно следить за пациентками с увеличением массы тела *(см. Раздел «Особые указания»)*; *редко:* снижение содержания факторов свертывания крови, патологические результаты исследований свертывания крови. *Со стороны печени и*	*лекарственными препаратами»)*, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, сыпь, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *часто:* повышение аппетита, гипонатриемия, увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует тщательно следить за пациентками с увеличением массы тела *(см. Раздел «Особые указания»)*; *редко:* изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата. При возникновении рвоты, атаксии, помутнения сознания следует прекратить лечение препаратом *(см. Раздел «Особые указания»)*. *Нарушения со стороны эндокринной системы* *нечасто:* синдром неадекватной

желчевыводящих путей *часто:* поражения печени. Сообщалось о случаях развития тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность, иногда приводившую к летальному исходу. Возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое является преходящим *(см. Раздел «Особые указания»).* *Со стороны половых органов и молочной железы* *часто:* дисменорея; *нечасто*: аменорея; *редко*: мужское бесплодие, поликистоз яичников; *очень редко:* гинекомастия. *Со стороны дыхательной системы* *нечасто*: плевральный выпот. *Нарушения психики* *часто:* агрессия, ажитация, нарушение внимания; *редко:* изменения поведения, психомоторная гиперактивность, нарушение обучения Подобные нежелательные явления встречаются	секреции антидиуретического гормона, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышение концентрации андрогенов в крови); *редко:* гипотиреоз. *Нарушения со стороны сосудов* *часто*: кровотечения и кровоизлияния *(см. Раздел «Особые указания»)*; *нечасто*: васкулит. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *нечасто*: снижение минеральной плотности костей, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии; *редко*: системная красная волчанка *(см. Раздел «Особые указания»),* рабдомиолиз *(см. разделы «С осторожностью», «Особые указания»).* Данные по влиянию вальпроевой кислоты на костный метаболизм отсутствуют. *Общие расстройства* *нечасто:* гипотермия, небольшие периферические отеки.

преимущественно у детей. *Врожденные, наследственные и генетические нарушения (см. Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).* *Новообразования* *редко*: миелодисплатический синдром.	*Лабораторные и инструментальные данные* *редко:* снижение содержания факторов свертывания крови, патологические результаты исследований свертывания крови, дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *часто:* поражения печени. Сообщалось о случаях развития тяжелого поражения печени, включая печеночную недостаточность, иногда приводившую к летальному исходу. Возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое является преходящим *(см. Раздел «Особые указания»)*. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *часто:* дисменорея; *нечасто*: аменорея; *редко*: мужское бесплодие, поликистоз яичников; *очень редко:* гинекомастия; *частота неизвестна:* нерегулярные

	менструации, увеличение молочных желез, галакторея. *Нарушения со стороны дыхательной системы* *нечасто*: плевральный выпот. *Нарушения психики* *часто:* спутанность сознания, галлюцинации, агрессия*, ажитация*, нарушение внимания*, депрессия (при комбинации вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами); *редко:* изменения поведения*, психомоторная гиперактивность*, нарушение обучения*, депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Подобные нежелательные явления встречаются преимущественно у детей. *Врожденные, наследственные и генетические нарушения (см. Раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).* *Новообразования* *редко*: миелодисплатический синдром.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами *Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты* *Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины* Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с препаратом Вальпроевая кислота Сандоз® рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз. Одновременное применение с оланзапином может вызвать появление нежелательных реакций, таких как нейтропения, тремор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение аппетита, увеличение массы тела, нарушение речи, сонливость. *Клозапин и галоперидол* При одновременном применении с	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** *Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты* *Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины* Вальпроевая кислота может потенцировать действие психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с препаратом Валопиксим рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз. Одновременное применение с оланзапином может вызвать появление нежелательных явлений, таких как нейтропения, тремор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение аппетита, увеличение массы тела, нарушение речи, сонливость. *Клозапин и галоперидол* При одновременном применении с клозапином или галоперидолом никаких существенных

клозапином или галоперидолом никаких существенных взаимодействий не наблюдалось. *Препараты лития* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала. *Примидон* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких, как	взаимодействий не наблюдалось. *Препараты лития* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала. *Примидон* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы

седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.	исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.
Фенитоин Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.	*Фенитоин* Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с риском развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.
Карбамазепин При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических	*Карбамазепин* При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая

проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина. *Ламотриджин* Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина. *Зидовудин* Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.	кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией при необходимости дозы карбамазепина. *Ламотриджин* Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и при необходимости коррекция (снижение) дозы ламотриджина. *Зидовудин* Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина. *Фелбамат* Вальпроевая кислота может снижать

Фелбамат Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%. *Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)* Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). *<u>Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту</u>* *Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. *Фелбамат* При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на	средние значения клиренса фелбамата на 16 %. *Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)* Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). *Руфинамид* У пациентов, принимающих руфинамид и начавших прием вальпроевой кислоты, возможно значительное повышение концентрации руфинамида в плазме крови. Наиболее заметное повышение концентрации наблюдалось у детей с массой тела меньше 30 кг. *<u>Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту</u>* *Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии

22-50% и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. *Мефлохин и хлорохин* Мефлохин и хлорохин ускоряют метаболизм вальпроевой кислоты, способны вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно развитие эпилептического припадка. *Колестирамин* может уменьшать всасывание вальпроевой кислоты. *Препараты зверобоя продырявленного* При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. *Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)* В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы	дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. *Фелбамат* При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и соответственно увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. *Мефлохин и хлорохин* Мефлохин и хлорохин ускоряют метаболизм вальпроевой кислоты, способны вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно развитие эпилептического припадка. *Колестирамин* может уменьшать всасывание вальпроевой кислоты. *Препараты зверобоя продырявленного* При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной

крови (ацетилсалициловая кислота) возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.	эффективности вальпроевой кислоты.
Непрямые антикоагулянты	*Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)*
При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.	В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.
Циметидин, эритромицин	*Непрямые антикоагулянты*
Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).	При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.
Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)	*Циметидин, эритромицин*
Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами приводило к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии и иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать	Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).
	Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)
	Снижение концентраций вальпроевой

одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови. *Рифампицин* Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Вальпроевая кислота Сандоз®. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Вальпроевая кислота Сандоз® при одновременном применении рифампицина. *Другие взаимодействия* *Топирамат* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два	кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами приводило к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии и иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови. *Рифампицин* Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Валопиксим. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Валопиксим при одновременном применении рифампицина.

препарата, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *Эстроген-прогестогенные препараты* Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции. *Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты* При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. *Клоназепам* Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса. *Миелотоксичные лекарственные*	*Ингибиторы протеазы ВИЧ* Следует с осторожностью принимать вальпроевую кислоту одновременно с ингибиторами протеазы ВИЧ (ритонавир, лопинавир) из-за возможного снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг концентрации вальпроевой кислоты в крови. *Другие взаимодействия* *Топирамат и ацетазоламид* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида было ассоциировано с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие любой из этих двух препаратов, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *Эстроген-прогестагенные препараты* Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого

средства При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения. **Особые указания** <u>*Тяжелое поражение печени*</u> *Предрасполагающие факторы* Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются	не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции. *Этанол и другие потенциально гепатотоксичные вещества* При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. *Клоназепам* Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса. *Миелотоксичные лекарственные средства* При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения. **Особые указания** <u>*Тяжелое поражение печени*</u> *Предрасполагающие факторы* Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие

пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний. После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения. *Симптомы, подозрительные на поражение печени* Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):	одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота). После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии. *Симптомы, подозрительные на поражение печени* Для ранней диагностики поражения

• неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе; • возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае их появления пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени. *Выявление* Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени,	печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше): • неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе; • возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае их появления пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени. *Выявление* Определение функциональных проб

особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Вальпроевая кислота Сандоз®. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, так как они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота. *Панкреатит* Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с	печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Валопиксим. С целью предосторожности, в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, так как они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота. *Панкреатит* Сообщалось о тяжелых случаях

панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение. *Суицидальные мысли и попытки* Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Вальпроевая кислота Сандоз®, следует постоянно контролировать на	развития панкреатита, вплоть до летального исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение. *Суицидальные мысли и попытки* Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-

предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу. *Карбапенемы* Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Женщины детородного возраста* При применении препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. *Методы контроля безопасности лечения препаратом Вальпроевая кислота Сандоз®* Перед началом применения препарата Вальпроевая кислота Сандоз® и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы	анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих препарат Валопиксим, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу. *Карбапенемы* Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Женщины с детородным потенциалом* В связи с высоким тератогенным потенциалом и риском нарушения развития у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию

риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или при необходимости проведения хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и	вальпроевой кислоты, при лечении девочек, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин вальпроевую кислоту следует назначать только в том случае, если альтернативная терапия неэффективна или плохо переносится пациенткой. Следует тщательно и регулярно оценивать пользу и риск при применении препарата в пубертатном возрасте и у женщин с детородным потенциалом, которые получают вальпроевую кислоту и планируют беременность, или в случае наступления беременности. Женщины с детородным потенциалом должны применять эффективные средства контрацепции во время терапии, они должны быть проинформированы о рисках, связанных с применением вальпроевой кислоты во время беременности (риск тератогенного действия и нарушений развития), необходим регулярный контроль при проведении терапии. Следует незамедлительно проконсультироваться с врачом при подозрении на наступление

коагулограмму). *Почечная недостаточность* Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. *Недостаточность ферментов карбамидного цикла* При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой. У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза),	беременности или при вероятности наступления беременности. При лечении женщин, планирующих беременность, необходимо прилагать все усилия для их перевода при наличии возможности на альтернативный вариант терапии до зачатия. *Методы контроля безопасности лечения препаратом Валопиксим* Перед началом применения препарата Валопиксим и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования лабораторных показателей, включая

летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи. *Пациенты с системной красной волчанкой* Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Вальпроевая кислота Сандоз® нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой. *Увеличение массы тела* Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого	протромбиновый индекс, а также может потребоваться коррекция дозы препарата и, при необходимости, повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или при необходимости проведения хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов, время кровотечения и коагулограмму). *Почечная недостаточность* Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основе клинического наблюдения за пациентом.

явления к минимуму. *Этанол* Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.	*Недостаточность ферментов карбамидного цикла* При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой. У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи. *Пациенты с системной красной волчанкой* Хотя показано, что в процессе

	лечения препаратом Валопиксим нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой. *Увеличение массы тела* Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму. *Пациенты с митохондриальными заболеваниями* Вальпроевая кислота может вызвать или ухудшить клинические признаки митохондриальных заболеваний, вызванных мутацией ядерного гена POLG, кодирующего ДНК-полимеразу γ. Частота возникновения острой печеночной недостаточности, вызванной применением вальпроевой кислотой, и летальных исходов от заболеваний печени была выше у пациентов с митохондриальными заболеваниями (например, синдром

	Альперса-Гуттенлохера). Следует оценить вероятность митохондриальных заболеваний у пациентов с митохондриальными заболеваниями в семейном анамнезе или при наличии следующих симптомов: необъяснимая энцефалопатия, рефрактерная эпилепсия (фокальная, миоклоническая), эпилепсия, задержка в развитии, психомоторная регрессия, сенсомоторная нейропатия, миопатия, мозжечковая атаксия, офтальмоплегия или осложненная мигрень в затылочной части головы. *Пациенты с сахарным диабетом* Учитывая риск неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота преимущественно выводится

	почками, частично в виде кетоновых тел. *Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)* *In vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противовирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. *Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II* Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ II типа должны быть предупреждены о более высоком риске развития

	рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. *Этанол* Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.

Закрытое акционерное общество "САНДОЗ" "SANDOZ" Для документов * ОГРН 1027739153601 * МОСКВА *