МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛСР-005197/08-2[illegible]14

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Депакин Хроносфера

Гранулы пролонгированного действия,

100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг

Санофи Винтроп Индустрия Франция

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» [illegible]14 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У взрослых: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами: – Для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоконические, атонические; синдром Леннокса-Гасто; – Для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с	**Показания к применению** *У взрослых*: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами: – для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов миоклонических, атонических; синдрома Леннокса-Гасто; – для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с

Старая редакция	Новая редакция
вторичной генерализацией или без нее. – Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств У грудных детей (начиная с 6 месяца жизни) и детей: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами: – Для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоконические, атонические; синдром Леннокса-Гасто; – Для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее. – Профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима. **С осторожностью**	вторичной генерализацией или без нее; – лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. *У грудных детей (начиная с 6 месяца жизни) и детей*: в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами: – для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов миоклонических, атонических; синдрома Леннокса-Гасто; – для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее; – профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима. **С осторожностью**

Старая редакция	Новая редакция
- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе. - При беременности. - При врожденных ферментопатиях. - При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия). - При почечной недостаточности (требуется коррекция дозы). - При гипопротеинемии. - 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	- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе. - При беременности. - При врожденных ферментопатиях. - При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия). - При почечной недостаточности (требуется коррекция доз). - При гипопротеинемии (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»). - У пациентов, принимающих 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

Старая редакция	Новая редакция
бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков).	бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков).
- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).	- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминооксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).
- При одновременном приеме фенобарбитала, примидина, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими	- 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 на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими

Старая редакция	Новая редакция
лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»). - При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты). - При одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).	лекарственными средствами»). - При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты). - При одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии). - У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).
БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ	**Беременность и период грудного вскармливания** ***Фертильность*** У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. раздел «Побочное действие»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и

Старая редакция	Новая редакция
	половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистозные яичники, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел «Побочное действие»).
Беременность	***Беременность***
Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности	*Риск, связанный с развитием эпилептических припадков во время беременности*
Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода.	Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода.
Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера™ во время беременности.	*Риск, связанный с применением препарата Депакин® Хроносфера во время беременности*
Экспериментальные репродуктивные исследования, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.	Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия.
Имеющиеся клинические данные	Имеющиеся клинические данные

Старая редакция	Новая редакция
подтверждают, что у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота 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 приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.	подтверждают, что у детей, родившихся у матерей, принимающих во время беременности вальпроевую кислоту, наблюдались пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; гипоспадии; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов. Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 % – 13,29 %). Имеющиеся данные указывают на дозозависимый характер данного нежелательного эффекта. Риск возникновения врожденных пороков развития у детей,

Старая редакция	Новая редакция
	родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше, по сравнению с монотерапией фенитоином, приблизительно в 2,3 раза выше, по сравнению с монотерапией карбамазепином или фенобарбиталом, и приблизительно в 3,7 раза выше, по сравнению с монотерапией ламотриджином.
Имеющиеся данные предполагают существование причинно-следственной связи 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 пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с вальпроевой кислотой из-за возможности	Имеющиеся данные предполагают существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (в частности, снижения вербального IQ) у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с	Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с

Старая редакция	Новая редакция
монотерапией вальпроевой кислотой.	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/сутки (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.
В связи с вышеизложенным, Депакин® Хроносфера™ 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 Депакин® Хроносфера™ или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в	В связи с вышеизложенным, препарат Депакин® Хроносфера не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит. Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера или возможности отказа от его применения должен решаться до

Старая редакция	Новая редакция
случае, если женщина, получающая Депакин® Хроносфера™, планирует беременность. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности. Если женщина планирует беременность или забеременела, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний. - При показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой. - При показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения	начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат Депакин® Хроносфера, планирует беременность. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера. Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от 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 показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой (см. ниже). - При показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения

Старая редакция	Новая редакция
вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом вальпроевой кислотой все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять ее в наименьшей эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм медленного высвобождения. - Кроме этого за месяц до зачатия и в течение 2-х 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	вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Депакин® Хроносфера все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения. Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки). Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для

Старая редакция	Новая редакция
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. Этот геморрагический синдром, связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот 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	выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное ультразвуковое исследование. *Риск для новорожденных* Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими лечение препаратами вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму. Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время третьего триместра беременности вальпроевую кислоту.	кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционных тесты (определять количество тромбоцитов в периферической 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 возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора,

Старая редакция	Новая редакция
	судорог и затруднений при вскармливании).
Период кормления грудью	***Период грудного вскармливания***
Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10% от ее концентрации в сыворотке крови.	Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10 % от ее концентрации в сыворотке крови.
	Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.
Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™ матери могут рассмотреть вопрос о кормлении грудью, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения	Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	**Побочное действие**
Для указания частоты развития нежелательных побочных реакций (НПР) используется классификация	Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация

Старая редакция	Новая редакция
НПР Всемирной Организации Здравоохранения: очень частые ≥10%; частые ≥1 и <10%; нечастые ≥0,1 и <1%; редкие ≥0,01 и <0,1%; очень редкие <0,01%, неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НПР).	Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	***Врожденные, наследственные и генетические нарушения***
Тератогенный риск (см. «см. раздел «Беременность и период кормления грудью»).	Тератогенный риск (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
Частые	*Часто:* анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).
Тромбоцитопения.	*Нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения.
Редкие	Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее.
Панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка.	После отмены препарата картина крови возвращается к норме.
Неизвестная частота	*Редко*: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную
Агранулоцитоз, изолированное, особенно при применении высоких доз, снижение содержания	

Старая редакция	Новая редакция
фибриногена в крови и удлинении протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов). ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Частые* Преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость. *Нечастые* Атаксия. Редкие Экстрапирамидные расстройства, которые могут быть необратимыми, включая обратимый паркинсонизм. *Очень редкие* Деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимые в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата. Несколько случаев развития ступора и летаргии, иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии. Они могут быть изолированными	аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [международного нормализированного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. ***Лабораторные и инструментальные данные*** *Часто:* увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является

Старая редакция	Новая редакция
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 топираматом) или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты. Гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование) (см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** *Редкие* Обратимая или необратимая глухота. ***Нарушения со стороны органа зрения*** *Неизвестная частота* Диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами. ***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***	фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников). *Редко:* снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО (международного нормализированного отношения)) (см. разделы «Беременность и период грудного вскармливания» и «Особые указания»), дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто:* тремор. *Часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение, которое может

Старая редакция	Новая редакция
Частые В начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней. *Очень редкие* Панкреатит, иногда с летальным исходом. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Очень редкие* Энурез. Имелось несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** *Частые* Преходящая или дозозависимая алопеция. *Очень редкие* Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, сыпь. ***Нарушения со стороны обмена***	возникать через несколько минут после внутривенной инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут. *Нечасто:* кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия. *Редко:* обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства. *Частота неизвестна:* седация. *Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Старая редакция	Новая редакция
веществ и питания *Частые* Изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата. *Очень редкие* Гипонатриемия. Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона. ***Нарушения со стороны сосудов*** *Редкие* Васкулит. ***Общие расстройства и нарушения в месте введения*** *Частые* Увеличение массы тела. Так как ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистозных яичников, следует проводить обследование на предмет исключения этой патологии. *Очень редкие* Небольшие периферические отеки. ***Нарушения со стороны иммунной системы***	***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*** *Часто:* обратимая и необратимая глухота. ***Нарушения со стороны органа зрения*** Частота неизвестна: диплопия. ***Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения*** *Нечасто:* плевральный выпот. ***Нарушения со стороны пищеварительной системы*** *Очень часто:* тошнота. *Часто:* рвота, изменения десен (главным образом гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. *Нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо

Старая редакция	Новая редакция
Неизвестная частота Ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Редкие* Поражения печени. ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** *Редкие* Аменорея и дисменорея. *Неизвестная частота* Мужское бесплодие. ***Нарушения психики*** *Нечастые* Раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения, *Редкие* Изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия. *Неизвестная частота*	контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»). *Частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды. ***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*** *Нечасто:* почечная недостаточность. *Редко:* энурез, тубулоинтерстициальный нефрит обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения проксимальных почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен. ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*** *Часто:* реакции

Старая редакция	Новая редакция
Галлюцинации.	гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая адрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»). *Нечасто:* ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]), гирсутизм, акне. *Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-

Старая редакция	Новая редакция
	Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). ***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*** *Нечасто:* уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов длительно принимающих препараты Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен. *Редко:* системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания). ***Нарушения со стороны эндокринной системы*** *Нечасто:* синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алопеция по

Старая редакция	Новая редакция
	мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови). *Редко*: гипотиреоз (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»). ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** *Часто:* гипонатриемия. *Редко:* гипераммониемия.* *Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, которые не требуют прекращения лечения. Также сообщалось о возникновении гиперамомониемии, сопровождающейся появлением неврологической симптоматики (например, развитием энцефалопатии, рвоты, атаксии и др. неврологических симптомов), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования. ***Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая***

Старая редакция	Новая редакция
	кисты и полипы) *Редко:* миелодиспластический синдром. ***Нарушения со стороны сосудов*** *Часто*: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и период грудного вскармливания»). *Нечасто*: васкулит. ***Общие расстройства и изменения в месте введения*** *Нечасто:* гипотермия, нетяжелые периферические отеки. ***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*** *Часто:* поражения печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных»

Старая редакция	Новая редакция
	трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях - со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печения (см. раздел «Особые указания»). ***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*** *Часто:* дисменорея. *Нечасто*: аменорея. *Редко:* мужское бесплодие, поликистоз яичников. *Частота неизвестна:* нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея. ***Нарушения психики*** *Часто:* состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами). *Редко*: поведенческие расстройства*, психомоторная

Старая редакция	Новая редакция
	гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.
ПЕРЕДОЗИРОВКА Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный. Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты. Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна	**Передозировка** Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако

Старая редакция	Новая редакция
быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.	обычно прогноз при передозировке благоприятный. Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты. ***Лечение передозировки*** Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе, его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение

Старая редакция	Новая редакция
	искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты	***Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты***
Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины.	*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 вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.	Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.
Препараты лития	*Препараты лития*
Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.	Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.
Фенобарбитал	*Фенобарбитал*

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии	*Примидон* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии

Старая редакция	Новая редакция
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 катаболизм). 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 проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется	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 и замедляет его печеночный катаболизм). 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 проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

Старая редакция	Новая редакция
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). ***Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту*** *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*	токсичности зидовудина. *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). ***Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту*** *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

Старая редакция	Новая редакция
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* Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. *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	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* Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. *Препараты Зверобоя продырявленного* При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. *Препараты, имеющие высокую и*

Старая редакция	Новая редакция
препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота) возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. *Непрямые антикоагулянты* При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса. *Циметидин, эритромицин* 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 кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами, приводящее к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два	*сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)* В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. *Непрямые антикоагулянты* При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса. *Циметидин, эритромицин* 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 кислоты в крови при ее

Старая редакция	Новая редакция
дня совместной терапии, которое 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 вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата при одновременном применении рифампицина. ***Другие взаимодействия***	одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое 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 вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина.

Старая редакция	Новая редакция
С топираматом Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *С эстроген-прогестагенными препаратами* Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.	***Другие взаимодействия*** *С топираматом* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие одновременно эти два препарата должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *С кветиапином* Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении. *С эстроген-прогестогенными препаратами* Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные способы

Старая редакция	Новая редакция
С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. *С клоназепамом* Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса. *С миелотоксичными лекарственными средствами* При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**	контрацепции. *С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами* При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. *С клоназепамом* Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса. *С миелотоксичными лекарственными средствами* При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения. **Особые указания** Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование

Старая редакция	Новая редакция
	функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты 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 биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая

Старая редакция	Новая редакция
	тромбоциты.
Тяжелое поражение печени	***Тяжелое поражение печени***
Предрасполагающие факторы	*Предрасполагающие факторы*
Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются 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.	Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие 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 такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти	После трехлетнего возраста риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти

Старая редакция	Новая редакция
месяцев лечения.	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 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	*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): - неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; - возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов

Старая редакция	Новая редакция
или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.	или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.
Выявление	*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, 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	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, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и

Старая редакция	Новая редакция
концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера ™. 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.	факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата Депакин® Хроносфера. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.
Панкреатит	***Панкреатит***
	Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.
Дети младшего возраста находятся в группе повышенного риска развития	Дети находятся в группе повышенного риска развития

Старая редакция	Новая редакция
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 панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.	панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. 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 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-	***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных

Старая редакция	Новая редакция
контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин® Хроносфера™, 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.	плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты, (в том числе, увеличение этого риска на 0, 24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат Депакин® Хроносфера, 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

Старая редакция	Новая редакция
	попыток немедленно обратиться к врачу.
Карбапенемы	***Карбапенемы***
Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия»).	Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
Женщины детородного возраста	***Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины***
При применении препарата у женщин детородного возраста необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции.	При применении препарата у женщин с детородным потенциалом необходимо исключить беременность и удостовериться в том, что женщина использует надежный способ контрацепции. Лечение вальпроевой кислотой женщин с детородным потенциалом и беременных женщин должно проводиться только после тщательно оценки пользы и рисков от ее применения. Они должны быть проинформированы о рисках и пользе применения вальпроевой кислоты во время беременности (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного

Старая редакция	Новая редакция
Методы контроля безопасности лечения препаратом Депакин® Хроносфера™ Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ 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 протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.	вскармливания»).

Старая редакция	Новая редакция
Перед началом терапии или 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).	
Дети У детей младше трехлетнего возраста в случае необходимости применения препарата рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей моложе 3-х лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.	***Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше трехлетнего возраста)*** У детей младше трехлетнего возраста, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3-х лет следует

Старая редакция	Новая редакция
	избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.
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.	***Почечная недостаточность*** Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторирования 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	***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

Старая редакция	Новая редакция
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 Депакин® Хроносфера™ нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.	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 Депакин® Хроносфера 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.

Старая редакция	Новая редакция
Увеличение массы тела Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.	***Увеличение массы тела*** Больных 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 сахарным диабетом*** Учитывая возможность 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 с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. ***Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)*** В *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует

Старая редакция	Новая редакция
	репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro,* для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную 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 типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.
Этанол	***Этанол***

Старая редакция	Новая редакция
Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.	Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.
ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ ИЛИ ЗАНИМАТЬСЯ ДРУГИМИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ ВИДАМИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	**Влияние на способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**
В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития сонливости, особенно в случаях комбинированной противоэпилептической терапии и в сочетании с бензодиазепинами).	Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® Хроносфера с бензодиазепинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными»).
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ	**Условия хранения**
При температуре не выше 25 °С.	При температуре не выше 25 °С.
Не охлаждать и не замораживать.	Не охлаждать и не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.	Хранить в недоступном для детей месте.
Список Б.	

Старая редакция	Новая редакция
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК По рецепту. **Производитель** «Санофи Винтроп Индустрия» - 82 авеню Распай, 94250, Жантийи, Франция	**Условия отпуска** Отпускается по рецепту. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение** Санофи Винтроп Индустрия, Франция **Производитель** Санофи Винтроп Индустрия, Франция 196, rue du Marechal Juin – 45200 AMILLY, France

Зам руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова