МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005197/08-061015
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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 № 3

Дата внесения Изменения «____» 061015 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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.
- Тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников.	- Тяжёлые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников.
- Тяжёлые поражения печени	- Тяжёлые поражения печени с летальным исходом при

Старая редакция	Новая редакция
с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента. - Тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы. - Печеночная порфирия.	применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента. - Тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы. - Печеночная порфирия. - Установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, у детей младше двухлетнего возраста (см. раздел «Особые указания»). - Пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»).
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения. - Комбинация с мефлохином. - Комбинация со зверобоем	- Геморрагический диатез, тромбоцитопения. - Комбинация с мефлохином. - Комбинация с препаратами

Старая редакция	Новая редакция
продырявленным. - Детский возраст до 6 месяцев.	Зверобоя продырявленного. - Детский возраст до 6 месяцев.
С осторожностью - 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	**С осторожностью** - 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»). - При одновременном приеме нескольких 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

Старая редакция	Новая редакция
ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков).	ингибиторы обратного 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 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 на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой	- 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 на уровне связи с белками плазмы крови

Старая редакция	Новая редакция
кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).	возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации 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 применении топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии).
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).	- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты).
Беременность и период грудного вскармливания	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**
~~***Фертильность***~~	
~~У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие (см. раздел «Побочное~~	

Старая редакция	Новая редакция
~~действие»). Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и 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 приступов 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 приступов, 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 исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали	Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на мышах, крысах и кроликах, продемонстрировали

Старая редакция	Новая редакция
наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. Имеющиеся клинические данные 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.	наличие у вальпроевой кислоты тератогенного действия. *Врожденные пороки развития* Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Так риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше, по сравнению с

Старая редакция	Новая редакция
	монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно.
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.	Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения 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). Этот риск является бóльшим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составлявший 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.
~~Риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту в монотерапии, был приблизительно в 1,5 раза выше, по сравнению с~~	*Нарушения психического и физического развития* Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и

Старая редакция	Новая редакция
~~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 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 возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды;~~	физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не исключен на протяжении всей беременности. Исследования детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью. Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты , был в

Старая редакция	Новая редакция
~~недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери во время беременности.~~	среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Хотя нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери. Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными. Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трех-пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей, подвергавшихся внутриутробно воздействию
Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.	

Старая редакция	Новая редакция
	вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ).
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 монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).	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 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.	Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.
В связи с вышеизложенным,	В связи с вышеизложенным,

Старая редакция	Новая редакция
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.	препарат Депакин® Хроносфера не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть, его применение возможно 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 случае, если женщина, принимающая препарат Депакин® Хроносфера, планирует беременность.	Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® Хроносфера или возможности отказа от его применения должен решаться до 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 использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера.
Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой	Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 (см. ниже). - При показании биполярные расстройства 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 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

Старая редакция	Новая редакция
применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.	более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, чем других лекарственных форм.
Для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки до наступления беременности следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки).	По возможности, еще до наступления беременности дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты.
Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное ультразвуковое исследование.	Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую подробное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода,
Риск для новорожденных	

Старая редакция	Новая редакция
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 кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционных тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и	*Риск для новорожденных* Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери 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, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена,

Старая редакция	Новая редакция
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, судорог и затруднений при вскармливании).	факторы свертывания крови и коагулограмму). Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время третьего триместра беременности. Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. У новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности, появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании). ***Фертильность*** В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин

Старая редакция	Новая редакция
	(см. раздел «Побочное действие»). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел «Побочное действие»). Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.
Период грудного вскармливания 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, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом	***Период грудного вскармливания*** 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, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера, но при этом следует принимать во внимание

Старая редакция	Новая редакция
Депакин® Хроносфера, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ** Депакин® Хроносфера является лекарственной формой, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием. Депакин® Хроносфера представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и, соответственно, более равномерное в течение суток ее распределение в тканях. ***Режим дозирования*** *Биполярные аффективные расстройства* Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза	профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения. **Способ применения и дозы** Препарат Депакин® Хроносфера представляет собой лекарственную форму, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием. Препарат Депакин® Хроносфера представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и, соответственно, более равномерное в течение суток ее распределение в тканях. ***Режим дозирования*** *Биполярные аффективные расстройства* Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента.

Старая редакция	Новая редакция
должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект. Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента. Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу. *Эпилепсия* В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 до достижения оптимальной дозы, позволяющей	Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект. Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента. Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу. *Эпилепсия* В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 дней до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов

Старая редакция

предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для детей (до 14 лет) - 30 мг/кг массы тела;
- для подростков 14-18 лет – 25 мг/кг массы тела;
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) – 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	**Масса тела**	**Средняя суточная доза* (мг/сутки)**
Грудные дети от 6 до 12 мес.	Около 7,5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	Около 10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	Около 15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7	Около	750-1200

Новая редакция

эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для детей (до 14 лет) - 30 мг/кг массы тела;
- для подростков 14-18 лет – 25 мг/кг массы тела;
- для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) – 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст	**Масса тела**	**Средняя суточная доза* (мг/сутки)**
Грудные дети от 6 до 12 мес.	Около 7,5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	Около 10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	Около 15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7 до 14 лет	Около 25-40	750-1200 мг

Старая редакция			Новая редакция		
до 14 лет	25-40 кг	мг		кг	
Подростки от 14 лет	Около 40-60 кг	1000-1500 мг	Подростки от 14 лет	Около 40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг	Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

* - доза в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

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.

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной

* - доза в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты проявляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться, главным образом, на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающая сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40 –100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение	кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться, главным образом, на основе клинического ответа. Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению в случаях, когда эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40 –100 мг/л (300 – 700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается

Старая редакция	Новая редакция
побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л. При переходе с лекарственных форм препарата Депакин® немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на Депакин® Хроносфера™ рекомендуется сохранять ту же самую суточную дозу. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® Хроносфера™ следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся	увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л. При переходе с лекарственных форм препарата Депакин® немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на препарат Депакин® Хроносфера рекомендуется продолжать прием той же самой суточной дозы. Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические препараты, перевод на прием препарата Депакин® Хроносфера следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат

Старая редакция	Новая редакция
противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами, их следует добавлять постепенно (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия"). 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 препарата Депакин® Хроносфера™. *Особые группы пациентов*	отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять постепенно (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия"). 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 препарата Депакин® Хроносфера. ***Применение препарата у пациентов особых групп*** *Дети и подростки женского пола, женщины с детородным*

Старая редакция	Новая редакция
	потенциалом и беременные женщины Лечение препаратом Депакин® Хроносфера следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Предпочтительным является применение препаратов Депакин® в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточная доза должна делиться, как минимум, на 2 разовые дозы. *Пациенты пожилого возраста* Хотя у пациентов пожилого

Старая редакция	Новая редакция
Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.	возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.
	Почечная недостаточность, и/или гипопротеинемия
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 связанной с белками плазмы крови фракции вместе), чтобы избежать возможных ошибок	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, вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Старая редакция	Новая редакция
в подборе дозы. ***Способ применения*** Препарат принимается внутрь. Пакетики Депакин® Хроносфера™ 100 мг применяются только у детей и младенцев. Пакетики Депакин® Хроносфера™ 1000мг применяются только у взрослых. Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время приема пищи. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии. Препарат Депакин® Хроносфера™ должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ **нельзя** применять с горячей пищей или напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с	***Способ применения*** Препарат принимается внутрь. Пакетики Депакин® Хроносфера 100 мг применяются только у детей и младенцев. Пакетики Депакин® Хроносфера 1000мг применяются только у взрослых. Суточную дозу рекомендуется принимать в один или два приема, предпочтительно во время приема пищи. Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии. Препарат Депакин® Хроносфера должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера **нельзя** применять с горячей пищей или напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.). Препарат Депакин® Хроносфера нельзя насыпать в бутылочку с соской, так как гранулы могут

Старая редакция	Новая редакция
соской, так как гранулы могут забить отверстие соски. Если Депакин® Хроносфера™ принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стеклу. Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема. ~~Учитывая длительность процесса высвобождения действующего вещества и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс гранулы не всасывается из пищеварительного тракта, а выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.~~	забить отверстие соски. Если Депакин® Хроносфера принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, так как гранулы могут прилипнуть к стеклу. Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема.
Побочное действие Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко	**Побочное действие** Для указания частоты развития нежелательных реакций (НР) используется классификация Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ≥ 10 %; часто ≥ 1 % и < 10 %; нечасто ≥ 0,1 % и < 1 %; редко ≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко

Старая редакция	Новая редакция
≥ 0,01 % и < 0,1 %; очень редко < 0,01 %; неизвестная частота (когда по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту развития НР).	< 0,01 %; частота неизвестна (когда по имеющимся данным оценить частоту развития НР не представляется возможным).
Врожденные, наследственные и генетические нарушения	***Врожденные, наследственные и генетические нарушения***
Тератогенный риск (см. раздел «Беременность и период грудного вскармливания»).	Тератогенный риск (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы***
Часто: анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).	*Часто:* анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»).
Нечасто: панцитопения, лейкопения, нейтропения.	*Нечасто:* панцитопения, лейкопения, нейтропения.
Лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее.	Лейкопения и панцитопения могут быть, как с депрессией костного мозга, так и без нее.
После отмены препарата картина крови возвращается к норме.	После отмены препарата картина крови возвращается к норме.
Редко: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного),	*Редко*: нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей

Старая редакция	Новая редакция
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 фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников).~~ *Редко:* ~~снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), отклонение от~~	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***

Старая редакция	Новая редакция
~~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 возникать через несколько минут после внутривенной инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут. *Нечасто:* кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия.	*Редко:* дефицит биотина/недостаточность биотинидазы. ***Нарушения со стороны нервной системы*** *Очень часто:* тремор. *Часто:* экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут). *Нечасто:* кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия. *Редко:* обратимая деменция,

Старая редакция	Новая редакция
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. ***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***	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. ***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***

Старая редакция	Новая редакция
средостения	***средостения***
Нечасто: плевральный выпот.	*Нечасто:* плевральный выпот.
Нарушения со стороны пищеварительной системы	***Нарушения со стороны пищеварительной системы***
Очень часто: тошнота.	*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.	*Часто:* рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды.
Нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»).	*Нечасто:* панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»).
Частота неизвестна: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.	*Частота неизвестна:* спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.

Старая редакция	Новая редакция
~~Частые реакции со стороны пищеварительной системы можно снизить, принимая препарат во время или после еды.~~	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Нечасто: почечная недостаточность.	*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.	*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	***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***
Часто: реакции 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	*Часто:* реакции 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

Старая редакция	Новая редакция
«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»).	«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»), нарушения со стороны 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 и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]), гирсутизм, акне.	*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-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).	*Редко:* токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной	***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	*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 мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови). *Редко*: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** *Часто:* гипонатриемия, увеличение

Старая редакция	Новая редакция
	массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников).
Редко: гипераммониемия.*	*Редко:* гипераммониемия* (см. раздел «Особые указания»), ожирение.
*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.	*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 (см. раздел «Особые указания»).
Доброкачественные,	***Доброкачественные, злокачественные и***

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

Старая редакция	Новая редакция
способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.	способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами ***Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты*** *Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины* 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* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал*	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** ***Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты*** *Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины* 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* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал* Вальпроевая кислота увеличивает

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.	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 с коррекцией дозы примидона при	*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, с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Старая редакция	Новая редакция
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 карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое	*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 карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами,

Старая редакция	Новая редакция
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	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 средние значения клиренса

Старая редакция	Новая редакция
средние значения клиренса фелбамата на 16 %.	фелбамата на 16 %.
	Оланзапин
	Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина.
	Руфинамид
	Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.
Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)	*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).	Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).
Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту	*Темозоломид*
Противоэпилептические препараты, способные	Совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но

Старая редакция	Новая редакция
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.	статистически значимому, снижению клиренса темозоломида. ***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. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как
Фелбамат	

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 (ацетилсалициловая кислота)* В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и	некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). *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.

Старая редакция	Новая редакция
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 одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови,	*Препараты, имеющие высокую и 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 (варфарин и другие производные кумарина)* 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)*

Старая редакция	Новая редакция
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.	Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее 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

Старая редакция	Новая редакция
	рифампицина. *Ингибиторы протеаз* Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. *Колестирамин* Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении.
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*	***Другие взаимодействия*** *С топираматом или ацетазоламидом* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *С кветиапином*

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.	Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.
С эстроген-прогестогенными препаратами	*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 контрацепции.	Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.
С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами	*С этанолом и другими потенциально гепатотоксичными препаратами*
При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.	При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.
С клоназепамом	*С клоназепамом*
Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.	Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.
С миелотоксичными лекарственными средствами	*С миелотоксичными*

Старая редакция	Новая редакция
При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.	*лекарственными средствами* При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.
Особые указания	**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 функции печени.	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, 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 тромбоциты.	необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.
Тяжелое поражение печени *Предрасполагающие факторы* 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	***Тяжелое поражение печени*** *Предрасполагающие факторы* 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	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 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,

Старая редакция	Новая редакция
летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной 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. 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, особенно определение протромбинового индекса.	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 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* 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,

Старая редакция	Новая редакция
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 «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.	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 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 Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, развивавшиеся независимо от возраста и продолжительности	***Панкреатит*** Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности

Старая редакция	Новая редакция
лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.	лечения. Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.
Дети находятся в группе повышенного риска развития 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.	Дети находятся в группе повышенного риска развития 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.	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 должно быть начато соответствующее

Старая редакция	Новая редакция
Суицидальные мысли и попытки Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных 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. ***Суицидальные мысли и попытки*** Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных 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 и

Старая редакция	Новая редакция
лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.	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 средствами).	***Карбапенемы*** Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами). ***Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них*** Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными

Старая редакция	Новая редакция
	нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную

Старая редакция	Новая редакция
	мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»).
Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины 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 вскармливания»).	***Женщины с детородным потенциалом, беременные женщины*** Препарат Депакин® Хроносфера не следует применять у детей и подростков женского пола, женщин с детородным потенциалом и беременных женщин, за исключением случаев, когда альтернативные виды лечения неэффективны или не переносятся. Это ограничение связано с высоким риском тератогенного действия и нарушений психического и физического развития у детей, которые внутриутробно были подвергнуты воздействию вальпроевой кислоты. Следует тщательно переоценивать отношение польза/риск в следующих случаях: во время

Старая редакция	Новая редакция
	регулярного пересмотра лечения, при достижении девочкой половой зрелости и, в срочном порядке, в случае планирования или наступления беременности у женщины, принимающей вальпроевую кислоту. Во время лечения вальпроевой кислотой женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции, и они должны быть проинформированы о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности (см. раздел «Применение во время беременности и в период грудного вскармливания»). Для помощи в понимании пациенткой этих рисков врач, назначающий ей вальпроевую кислоту, должен предоставить пациентке всестороннюю информацию о рисках, связанных с приемом препарата Депакин® Хроносфера во время беременности. В частности, врач, назначающий вальпроевую кислоту, должен

Старая редакция	Новая редакция
	удостовериться в том, что пациентка понимает: • природу и величину рисков при применении вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного действия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка; • необходимость использования эффективной контрацепции; • необходимость регулярного пересмотра лечения; • необходимость срочной консультации со своим лечащим врачом, если она подозревает, что забеременела, или когда она предполагает возможность наступления беременности. Женщину, планирующую беременность, следует обязательно попытаться, если это возможно, перевести на альтернативное лечение перед тем, как она предпримет попытку зачатия (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Лечение вальпроевой кислотой

Старая редакция	Новая редакция
	следует продолжать только после того, как врач, имеющий опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств, проведет переоценку для нее соотношения пользы и рисков от лечения.
Дети (информация относится к лекарственным формам препарата Депакин®, которые могут приниматься детьми младше трехлетнего возраста)	***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 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 избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.	У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.
Почечная недостаточность	
Может потребоваться снижение	

Старая редакция	Новая редакция
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 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	***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. ***Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)*** При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел «Противопоказания»). У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 (см. раздел «Противопоказания»).
Пациенты с системной красной волчанкой	***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.	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 применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой.
Увеличение массы тела	***Увеличение массы тела***
Больных следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном,	Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо

Старая редакция	Новая редакция
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 репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в	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 репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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.	Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты.
Этанол	***Этанол***
Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.	Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.
	Другие особые указания
	Инертная матрица препарата Депакин® Хроносфера (препарата

Старая редакция	Новая редакция
	пролонгированного высвобождения) связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится с каловыми массами.

Зам руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова

CCDS v 16+17+17.1