

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Энкорат

наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 200 мг, 300 мг

лекарственная форма, дозировка

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения изменения "___" _____ 20___ г.

021019

Старая редакция	Новая редакция
Фармакодинамика. Противоэпилептическое средство, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия связан с повышением содержания ГАМК в центральной нервной системе (за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а также с уменьшением обратного захвата ГАМК в головном мозге), в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. По другой гипотезе, действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект ГАМК. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями проводимости для K ⁺ . Улучшает психическое состояние и настроение больных, обладает антиаритмической активностью.	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсий. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую передачу.
Фармакокинетика	<u>Фармакокинетика</u> Абсорбция Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармацевтический профиль препарата.

Старая редакция	Новая редакция
При назначении внутрь хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность около 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3 - 4 часа после приема. Равновесная концентрация достигается на 2-4 сутки приема (зависит от интервалов между приемами). Терапевтические концентрации в плазме крови колеблются в пределах 50-150 мг/л. Связь с белками плазмы - 90%. Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры; выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10% концентрации в плазме крови матери). Содержание в спинномозговой жидкости коррелирует с величиной несвязанной с белками фракции. Период полувыведения варьирует от 6 до 16 часов. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронида. Выводится преимущественно почками в виде метаболита; малые количества препарата выводятся с калом и выдыхаемым воздухом.	Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций составляет 50-100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, так как при концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации вальпроевой кислоты свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата. При курсовом приеме препарата равновесная концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней. <i>Распределение</i> Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела. Связь с белками плазмы крови вальпроевой кислоты (преимущественно с альбумином) высокая (90-95 %), дозозависимая и насыщаемая. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически

Старая редакция	Новая редакция
	активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %. При гипопроteinемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками) фракции вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10 % от ее концентрации в сыворотке крови. Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови ее концентрация в грудном молоке составляет от 1 % до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови. <i>Метаболизм</i> Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием. Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства

Старая редакция	Новая редакция
	других противосудорожных препаратов вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестогены и непрямые антикоагулянты. <i>Выведение</i> Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5 % вальпроевой кислоты выводится почками в неизмененном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 часов. При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами. Значение $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месячного возраста близко к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 часов. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10 %).

Старая редакция	Новая редакция
	Согласно литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20 %, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Была отмечена межиндивидуальная вариабельность. Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием. <i>Особенности фармакокинетики при беременности</i> При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.
Показания к применению: Эпилепсия - малые припадки (абсансы),	Показания к применению <i>Взрослые пациенты:</i> в качестве

Старая редакция	Новая редакция
сложные абсансы); большие судорожные припадки; очаговые припадки.	монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами: • лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических; • синдрома Леннокса-Гасто; • лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее; • лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств. <i>Пациенты детского возраста:</i> в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами: • лечение генерализованных эпилептических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических; • синдром Леннокса-Гасто; • лечение парциальных эпилептических приступов, парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее; • профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.
Противопоказания • Гиперчувствительность к препарату • Выраженные нарушения функции печени и/или поджелудочной железы • Порфирия • Геморрагический диатез • Выраженная тромбоцитопения,	Противопоказания • Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата; • острый гепатит; • хронический гепатит;

Старая редакция	Новая редакция
лейкопения • Детский возраст до 3-х лет • Беременность • Период лактации С осторожностью больным с: анамнестическими данными о заболеваниях печени и поджелудочной железы, а также поражении костного мозга; нарушениями функции почек; врожденными энзимопатиями; умственно отсталым детям; органическими поражениями мозга, гипопроотеинемией.	• тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников; • тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента; • тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы; • печеночная порфирия; • пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»); • геморрагический диатез, тромбоцитопения; • комбинация с мефлохином; • комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного; • детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании); • период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения; период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены условия Программы предотвращения беременности. С осторожностью

Старая редакция	Новая редакция
	• заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе; • врожденные ферментопатии; • угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); • почечная недостаточность (требуется коррекция доз); • гипопротеинемия; • одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (повышенный риск поражения печени); • одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков); • одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов); • одновременный прием фенobarбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямым антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида

Старая редакция	Новая редакция
	(особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); • одновременный прием карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты); • одновременное применение 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); • одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами.
Раздел отсутствует	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <u>Применение вальпроевой кислоты противопоказано:</u> • в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения;

Старая редакция	Новая редакция
	• в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; • у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности. <i>Беременность</i> <i>Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности</i> Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических приступов и эпилептического статуса с развитием гипоксии могут представлять особый риск как для матери, так и для плода в связи с возможностью летального исхода. <i>Риск, связанный с применением препарата во время беременности</i> Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах, показали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты. <i>Тератогенность и врожденные пороки развития</i> Имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту развития малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития,

Старая редакция	Новая редакция
	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 противосудорожных препаратов. 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 монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно. Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота формирования врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16-13,29 %). Этот риск является большим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составляющий 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. <i>Нарушения психического и физического развития детей</i>

Старая редакция	Новая редакция
	Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и 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 среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Несмотря на то, что нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно

Старая редакция	Новая редакция
	повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергшихся 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, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно 3-5 кратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны с неблагоприятным исходом беременности. Однако, по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть риск развития нарушений у плода меньше при применении

Старая редакция	Новая редакция
	вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска формирования пороков развития плода являются: дозировка более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами. В связи с вышеизложенным, препарат противопоказан в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Противопоказания»); в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств. <i>Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами</i> Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Тем не менее препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при

Старая редакция	Новая редакция
	назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения препарата или возможности прекращения применения должен решаться до начала его применения или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат, планирует беременность (см. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <i>Планирование беременности</i> Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Особые указания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи. <i>Беременные женщины</i> В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к

Старая редакция	Новая редакция
	своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом (см. разделы «Особые указания»). Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности. Если, несмотря на известный риск применения препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, во время беременности, женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний: • при показании «биполярные аффективные расстройства» следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой; • при показании «эпилепсия» вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или отмене лечения решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять

Старая редакция	Новая редакция
	его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приёмов. Следует отметить, что при беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, по сравнению с другими лекарственными формами; • 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 в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. <i>Риск для новорожденных</i> Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией,

Старая редакция	Новая редакция
	гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к летальному исходу. Данный геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенobarбиталом 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, факторы свертывания крови и коагулограмму). Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в III триместре 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).

Старая редакция	Новая редакция
	<i>Период грудного вскармливания</i> Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10 % от ее концентрации в сыворотке крови. Исходя из литературных данных и ограниченного клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о возможности грудного вскармливания при приеме препарата, однако при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, в особенности вызываемые им гематологические нарушения. <i>Фертильность</i> В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (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.
Режим дозирования: Внутри во время еды, дозы устанавливаются индивидуально. Таблетку глотать целиком, не разламывая, не разжевывая. Нельзя изменить дозу и схему лечения без консультации с врачом!	Способ применения и дозы <i>Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).</i> Внутри, предпочтительно во время приема

Старая редакция	Новая редакция
<i>Взрослые:</i> препарат назначают в начальной суточной дозе 0,3-0,6 г в 2 приема. Дозу постепенно увеличивают на 0,1-1,15 г в сутки каждые 3-4 дня до достижения желаемого эффекта. Максимальная суточная доза 2,4 г. <i>Дети с массой тела менее 40 кг:</i> препарат назначают в суточной дозе 20 мг/кг. <i>Дети с массой тела 40 кг и более:</i> максимальная суточная доза - 40 мг/кг массы тела. Кратность назначения - 2 раза в сутки. Отмена лечения производится с постепенным снижением дозы, в течение 1-2 лет. В случае эффективности терапии перерасчет дозы в зависимости от массы тела ребенка может не производиться, если при этом не отмечается ухудшения ЭКГ.	пищи. Дозу следует подбирать с учетом возраста и массы тела пациента. При монотерапии начальная суточная доза для взрослых и детей составляет обычно 5-10 мг/кг, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 дней до достижения дозы с оптимальным эффектом. <i>Средняя суточная доза:</i> - для детей 6-14 лет (масса тела 25-40 кг) - 30 мг/кг массы тела (600- 1200 мг); - для подростков 14-18 лет (масса тела 40-60 кг) - 25 мг/кг массы тела (1000-1500 мг); - для взрослых (масса тела от 60 кг и выше); - 20 мг/кг массы тела (1200-2100 мг). (Дозы в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия). Суточную дозу рекомендуется разделить на 2-3 приема. 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. Для пациентов, принимавших ранее противосудорожные препараты, перевод на прием препарата Энкорат следует проводить постепенно, достигая

Старая редакция	Новая редакция
	оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза другого противэпилептического препарата, особенно фенobarбитала. Если ранее принимавшийся противэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов), снижать суточную дозу вальпроевой кислоты. <u>Особые группы пациентов</u> <i>Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины:</i> лечение препаратом Энкорат 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

Старая редакция	Новая редакция
	регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать отношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Предпочтительным является применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности в случае отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии суточная доза препарата должна делиться, как минимум, на 2 разовые дозы. <i>Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами</i> Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль

Старая редакция	Новая редакция
	приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <i>Пациенты пожилого возраста:</i> несмотря на то, что 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. <i>Почечная недостаточность и/или гипопротеинемия:</i> 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 (одновременно свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.
Побочные действия: <i>Со стороны ЖКТ:</i> в начале лечения возможны нарушения преходящего характера: анорексия, боли в желудке, тошнота, рвота, диарея, повышение	Побочное действие Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$);

Старая редакция	Новая редакция
аппетита, редко – запор, панкреатит вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом. <i>Со стороны ЦНС:</i> заторможенность, атаксия, тремор, изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперактивное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), головокружение, сонливость, головная боль, дизартрия, энурез, ступор, нарушение сознания, кома. <i>Со стороны органов чувств:</i> диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами. <i>Со стороны печени:</i> Возможно транзиторное повышение активности печеночных ферментов, наблюдающееся в течение нескольких первых месяцев лечения и часто не проявляющееся никакими клиническими симптомами (частота около 40%). Риск развития этих побочных эффектов зависит от дозы препарата; при снижении дозы указанные эффекты уменьшаются или исчезают. Очень редко наблюдается развитие молниеносного гепатита с летальным исходом, причем далеко не всегда удается выявить предшествующие изменения показателей функции печени. <i>Аллергические реакции:</i> возможны кожная	часто ($\geq 1/100$ и $1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). <u>Врожденные, наследственные и генетические нарушения:</u> тератогенный риск (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</u> <i>часто:</i> анемия, тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»); <i>нечасто:</i> панцитопения, лейкопения, нейтропения (лейкопения и панцитопения могут быть как с депрессией костного мозга, так и без нее. После отмены препарата картина крови возвращается к норме); <i>редко:</i> нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию/гипоплазию эритроцитов, агранулоцитоз, макроцитарную анемию, макроцитоз; снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум, одного), отклонение от нормы показателей свертываемости крови (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО [международного нормализованного отношения]) (см. разделы «Применение при

Старая редакция	Новая редакция
сыпь, алоpecia, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, злокачественная эксудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). <i>Со стороны эндокринной системы:</i> дисменорея, вторичная аменорея, увеличение молочных желез, галакторея. <i>Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза:</i> анемия; тромбоцитопения, лейкопения, снижение содержания фибриногена, агрегации тромбоцитов и свертываемости крови, сопровождающиеся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоподтеками, гематомами, кровоточивостью и др. <i>Со стороны обмена веществ:</i> снижение или увеличение массы тела. <i>Лабораторные показатели:</i> гиперкреатининемия, гипербилирубинемия. гипераммониемия, незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое). <i>Прочие:</i> периферические отеки.	беременности и в период грудного вскармливания» и «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования. <u>Лабораторные и инструментальные данные:</u> <i>редко:</i> дефицит биотина/ недостаточность биотинидазы. <u>Нарушения со стороны нервной системы:</u> <i>очень часто:</i> тремор; <i>часто:</i> экстрапиримидные 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); <i>нечасто:</i> кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия, увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог (см. раздел «Особые указания»), <i>редко:</i> обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; <i>частота неизвестна:</i> седация. * Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с

Старая редакция	Новая редакция
	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 фенobarбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты. <u>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</u> <i>часто:</i> обратимая и необратимая глухота. <u>Нарушения со стороны органа зрения</u> <i>частота неизвестна:</i> диплопия. <u>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</u> <i>нечасто:</i> плевральный выпот. <u>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</u> <i>очень часто:</i> тошнота; <i>часто:</i> 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. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды; <i>нечасто:</i> панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность

Старая редакция	Новая редакция
	сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»); <i>частота неизвестна</i>: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита. <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u> <i>часто</i>: непроизвольное мочеиспускание; <i>нечасто</i>: почечная недостаточность; <i>редко</i>: 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. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>часто</i>: реакции гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников (см. ниже подразделы «Нарушения со стороны половых органов и молочной железы» и «Нарушения со стороны эндокринной системы»), а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза (см. ниже подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа, <i>нечасто</i>: ангионевротический отек, сыпь, нарушения

Старая редакция	Новая редакция
	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]); <i>редко</i>: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</u> <i>нечасто</i>: уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих препараты Энкорат. Механизм влияния препаратов Энкорат на метаболизм костной ткани не установлен; <i>редко</i>: системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны эндокринной системы:</u> <i>нечасто</i>: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизация, акне, алоpecia по мужскому типу и/или повышение концентраций андрогенов в крови); <i>редко</i>: гипотиреоз (см. раздел «Применение при беременности и в период

Старая редакция	Новая редакция
	грудного вскармливания»). <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</u> часто: гипонатриемия, гипокальциемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников), 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 гипераммониемии, 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»). <u>Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы):</u> редко: миелодиспластический синдром. <u>Нарушения со стороны сосудов:</u> часто: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного

Старая редакция	Новая редакция
	вскармливания»); <i>нечасто</i>: васкулит. <u>Общие расстройства и изменения в месте введения</u> <i>нечасто</i>: гипотермия, нетяжелые периферические отеки. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</u> <i>часто</i>: 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» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях - со смертельным исходом; необходим контроль пациентов на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»). <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</u> <i>часто</i>: дисменорея; <i>нечасто</i>: аменорея; <i>редко</i>: мужское бесплодие, поликистоз яичников; <i>частота неизвестна</i>: нерегулярные менструации, увеличение молочных желез, галакторея. <u>Нарушения психики:</u> <i>часто</i>: состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, агитация*, нарушение внимания*; депрессия (при

Старая редакция	Новая редакция
	комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами), <i>редко</i>: поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность*, нарушения способности к обучению*; депрессия (при монотерапии вальпроевой кислотой). *Нежелательные реакции, в основном, наблюдавшиеся у пациентов детского возраста.
Передозировка. <i>Симптомы.</i> Усиление выраженности побочных эффектов: тошнота, рвота, головокружение, диарея, нарушение функции дыхания, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, кома. <i>Лечение:</i> промывание желудка, поддержание адекватного диуреза, гемодиализ и гемоперфузия, симптоматическая терапия.	Передозировка Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный. Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Лечение передозировки</u> Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 часов после приема препарата. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе, его введение через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поддержание эффективного диуреза. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.
Лекарственное взаимодействие Вальпроевая кислота усиливает эффекты, в т.ч. побочные, других противоэpileптических препаратов (фенитоин, ламотриджин), анксиолитических средств (транквилизаторов), ингибиторов МАО, тимолептиков, этанола. Добавление вальпроата к клоназепаму в единичных случаях может приводить к усилению выраженности абсансного статуса. При одновременном применении вальпроевой кислоты с барбитуратами или примидоном	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты</u> Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины;

Старая редакция	Новая редакция
отмечается повышение их концентрации в плазме крови. Увеличивает период полувыведения ламотриджина (ингибирует ферменты печени, вызывает замедление метаболизма ламотриджина, вследствие чего его период полувыведения удлиняется до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей). Снижает клиренс зидовудина на 38%, при этом его период полувыведения не изменяется. Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, антипсихотические средства (нейролептики) и др. препараты, снижающие порог судорожной активности, уменьшают эффективность вальпроевой кислоты. При сочетании с салицилатами наблюдается усиление эффектов вальпроевой кислоты (вытеснение из связи с белками плазмы), усиливает эффект антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) и непрямых антикоагулянтов. При сочетании с фенитоином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (ускорение метаболизма). Фелбамат повышает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме на 35-50% (необходима коррекция дозы). При одновременном применении вальпроевой кислоты с этанолом и другими препаратами, угнетающими ЦНС (трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО и антипсихотические средства), возможно усиление угнетения	поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз. <i>Препараты лития:</i> вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. <i>Фенобарбитал</i> 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. <i>Примидон</i> 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
ЦНС. Этанол и др. гепатотоксичные средства увеличивают вероятность развития поражений печени. Вальпроевая кислота не вызывает индукции печеночных ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов. При сочетании с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови. При сочетании с миелотоксичными средствами повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.	<i>Фенитоин</i> 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. <i>Карбамазепин</i> 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, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы карбамазепина при необходимости. <i>Ламотриджин</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
	тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина. <i>Зидовудин:</i> вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина. <i>Фелбамат:</i> вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %. <i>Оланзапин:</i> вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина. <i>Руфинамид:</i> 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. <i>Пропофол:</i> вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. При одновременном применении с вальпроевой кислотой следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола. <i>Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения):</i> усиление

Старая редакция	Новая редакция
	гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина и вальпроевой кислоты может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50% (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). <i>Темозоломид:</i> совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому снижению клиренса темозоломида. <u>Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту</u> <i>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.</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
	некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). <i>Фелбамат:</i> 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. <i>Мефлохин:</i> мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. <i>Препараты Зверобоя продырявленного:</i> при одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. <i>Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (АСК):</i> при одновременном применении вальпроевой кислоты возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. <i>Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина):</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса. <i>Циметидин, эритромицин:</i> возможно

Старая редакция	Новая редакция
	увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (в результате замедления ее печеночного метаболизма). <i>Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем):</i> 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. <i>Рифампицин:</i> может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты. <i>Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир):</i> снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. <i>Колестирамин:</i> может приводить к снижению плазменных концентраций

Старая редакция	Новая редакция
	вальпроевой кислоты при одновременном приёме. <i>Эстроген-содержащие препараты</i> Препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции. <u>Другие взаимодействия</u> <i>Топирамат или ацетазоламид</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
	симптомов гипераммониемической энцефалопатии. <i>Кветиапин:</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении. <i>Эстроген-прогестогенные препараты</i> 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. <i>Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты:</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты. <i>Клоназепам:</i> в единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса. <i>Миелотоксичные лекарственные препараты:</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.
Особые указания Перед началом лечения и во время лечения рекомендуется контролировать функциональное состояние печени и	Особые указания Перед началом применения и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска

Старая редакция	Новая редакция
поджелудочной железы, картину периферической крови, показатели свертывания крови. При возникновении или подозрении на нарушения функции печени и поджелудочной железы, а также на нарушения свертывания крови препарат следует отменить. При комбинированной терапии с другими противосудорожными препаратами, желательно контролировать, особенно в начале лечения, концентрацию в плазме крови другого препарата, поскольку она может изменяться под влиянием Энкората. Пациентам, которые получают др. противоэпилептические средства, перевод на прием вальпроевой кислоты следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 недели после чего возможна постепенная отмена др. противоэпилептических средств. У пациентов, не получавших лечения др. противоэпилептическими средствами, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 неделю. Риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии, а также у детей. Следует учитывать повышение риска кровотечения у больных, получающих антикоагулянтную или тромболитическую терапию. На фоне лечения Энкоратом возможна ложноположительная реакция мочи на	развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, 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. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при 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. <u>Тяжелое поражение печени</u> <u>Предрасполагающие факторы</u> Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3-х лет с

Старая редакция	Новая редакция
кетонные тела. Имеются сообщения об изменении функционального состояния щитовидной железы в процессе терапии Энкоратом. При применении препарата следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции. Перед хирургическим вмешательством необходим общий анализ крови (в т.ч. числа тромбоцитов), определение времени кровотечения, показателей коагулограммы. При возникновении на фоне лечения симптоматики "острого" живота до начала оперативного вмешательства рекомендуется определить уровень амилазы в крови для исключения острого панкреатита. Во время лечения следует учитывать возможное искажение результатов анализов мочи при сахарном диабете (вследствие повышения содержания кетопродуктов), показателей функции щитовидной железы. При развитии любых острых серьезных побочных эффектов необходимо немедленно обсудить с врачом целесообразность продолжения или прекращения лечения. Для снижения риска развития диспепсических расстройств возможен прием спазмолитиков и обволакивающих средств.	тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота). После 3-х лет 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. <i>Подозрение на поражение печени</i> 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: • неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; • возобновление судорожных приступов у

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) 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. <i>Выявление</i> 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 белковосинтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их

Старая редакция	Новая редакция
	прием должен быть также прекращен. <u>Панкреатит</u> Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности 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 снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. При возникновении сильной боли в животе, тошноты, рвоты и/или анорексии пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение. <u>Суицидальные мысли и попытки</u> Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов, принимающих противозепилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противозепилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противозепилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противозепилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и 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. <u>Карбапенемы</u> Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «С осторожностью»).

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них</u> 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 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 мигрень со зрительной (затылочной) аурой

Старая редакция	Новая редакция
	и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ-полимеразы (POLG) (см. раздел «Противопоказания»). <u>Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог</u> Как и при применении других противосудорожных препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось, вместо улучшения, обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел «Побочное действие»). Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины <i>Программа предотвращения беременности</i> Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушения развития ЦНС у плода. Применение вальпроевой кислоты противопоказано: • в период беременности при эпилепсии,

Старая редакция	Новая редакция
	за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); • в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; • у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). <u>При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:</u> • провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации; • убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом; • убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;

Старая редакция	Новая редакция
	• убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения; • разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту; • убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии; • убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции; • сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность; • убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда

Старая редакция	Новая редакция
	лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала. <i>Пациенты детского возраста женского пола</i> При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо: • убедиться, что пациентки детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе; • убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода. Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения. <i>Тест на беременность</i>

Старая редакция	Новая редакция
	Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтверждённого работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности. <i>Методы контрацепции</i> Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надёжные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Пациенткам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надежного метода контрацепции. Необходимо использовать, по крайней мере, один надёжный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или

Старая редакция	Новая редакция
	имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции. <i>Ежегодный анализ назначенной терапии</i> Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски. <i>Планирование беременности</i> Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии

Старая редакция	Новая редакция
	препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи. <i>Что делать в случае наступления беременности?</i> В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Работник здравоохранения должен убедиться, что: • пациентки понимают все описанные выше риски; • пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться к лечащему врачу при планировании беременности. <i>Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами</i> Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов. Однако

Старая редакция	Новая редакция
	препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <u>Дети (информация относится к лекарственным формам препарата, которые могут принимать дети младше 3-х лет)</u> У детей младше 3-х лет при необходимости применения препарата, рекомендуется применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует оценить 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.

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Почечная недостаточность</u> Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом. <u>Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)</u> 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, 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

Старая редакция	Новая редакция
	приема пищи (см. раздел «Противопоказания»). <u>Пациенты с системной красной волчанкой</u> Хотя показано, что в процессе лечения препаратом 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. <u>Увеличение массы тела</u> Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму. <u>Пациенты с сахарным диабетом</u> 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. <u>Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)</u> В исследованиях <i>in vitro</i> установлено, что вальпроевая кислота стимулирует

Старая редакция	Новая редакция
	репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта, если таковое имеется, неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях <i>in vitro</i>, 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. <u>Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин-пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II</u> Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. <u>Этанол</u> Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.
Раздел отсутствует	Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами Вождение и управление транспортными средствами противопоказано.
<u>Претензии по качеству принимаются по адресу представительства компании в РФ:</u> 117420, г.Москва, ул.Профсоюзная, дом 57, офис 722	Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Старая редакция	Новая редакция
тел. (495) 334-28-77, 424-16-66	Россия, 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС



Л. С. Туниева