

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Депакин® энтерик 300

наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 300 мг

лекарственная форма, дозировка

**Санофи Винтроп Индустрия, Франция
Санофи-Авентис С.А.**

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 200819 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства	Фармакологические свойства
<u>Фармакодинамика</u>	<u>Фармакодинамика</u>
Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.	Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.
Проявляет противоэпилептическую активность в отношении различных типов эпилепсий.	Проявляет противоэпилептическую активность в отношении различных типов 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	Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на ГАМК-ергическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе

Старая редакция	Новая редакция
(ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую передачу. <u>Фармакокинетика</u> <u>Абсорбция</u> Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. 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. <u>Распределение</u> Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.	(ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую передачу. <u>Фармакокинетика</u> <u>Абсорбция</u> Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. 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. <u>Распределение</u> Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Старая редакция	Новая редакция
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 активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %. При гипопроteinемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) 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>	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 активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20 %. При гипопроteinемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) 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>

Старая редакция	Новая редакция
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 других противосудорожных препаратов вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены 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 неизменном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 ч. При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой	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 других противосудорожных препаратов вальпроевая кислота не влияет на скорость как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены 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 неизменном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 ч. При комбинации с противосудорожными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месячного возраста близок к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10 %). 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 препаратами»). 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>	кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противосудорожными препаратами. Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месячного возраста близок к таковому у взрослых. У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается. При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10 %). 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 препаратами»). 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>

Старая редакция	Новая редакция
При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозировке, 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.	При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в III триместре беременности увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозировке, 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. <i>Плацентарный барьер</i> Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер. В некоторых публикациях оценивалась концентрация вальпроата в пуповине новорожденных детей при родах. Сывороточная концентрация вальпроата в пуповине, отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода, была такой же или несколько выше, чем в сыворотке крови у матери.
Противопоказания – Повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинария, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата; – острый гепатит; – хронический гепатит;	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
– 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; – 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 (относится к применению лекарственных форм препарата Депакин[®], которые предназначены для приема детьми) (см. раздел «Особые указания»); – пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»);	– 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; – 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 (относится к применению лекарственных форм препарата Депакин[®], которые предназначены для приема детьми) (см. раздел «Особые указания»); – пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел «Особые указания»);

Старая редакция	Новая редакция
– геморрагический диатез, тромбоцитопения; – комбинация с мефлохином; – комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного; – детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).	– геморрагический диатез, тромбоцитопения; – комбинация с мефлохином; – комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного; – период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); – период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств; – женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); – детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).
Применение при беременности и в период грудного вскармливания <u>Применение вальпроевой кислоты противопоказано:</u> • в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев	Применение при беременности и в период грудного вскармливания <u>Применение вальпроевой кислоты противопоказано:</u> • в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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>Беременность</u> <i>Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности</i> 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. <i>Риск, связанный с применением препарата во время беременности</i> Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах, показали наличие	<u>Беременность</u> <i>Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности</i> 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. <i>Риск, связанный с применением препарата во время беременности</i> Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах, показали наличие

Старая редакция	Новая редакция
тератогенного действия у вальпроевой кислоты. <i>Тератогенность и врожденные пороки развития</i> 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 противосудорожных 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 монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно. Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития, у детей,	тератогенного действия у вальпроевой кислоты. Было установлено, что вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер как у животных, так и у людей. <i>Тератогенность и врожденные пороки развития</i> Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту формирования 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 противосудорожных 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 монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом и ламотриджином, соответственно.

Старая редакция	Новая редакция
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 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. <i>Нарушения психического и физического развития детей</i> 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	Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения 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 бóльшим, чем риск развития 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. Доступные данные подтверждают увеличение количества случаев пороков развития. Наиболее распространенные типы пороков развития включают дефекты нервной трубки, дисморфизм лица, расщелины нёба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая двустороннюю аплазию радиуса и множественные аномалии различных систем организма). Вальпроевая кислота при внутриутробном воздействии может также приводить к ухудшению или потере слуха вследствие пороков развития ушей и/или носа

Старая редакция	Новая редакция
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, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэpileптических препаратов. Несмотря на то, что 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, что у детей, подвергавшихся внутриутробному	(вторичный эффект), и/или прямого токсического действия на органы слуха. <i>Нарушения психического и физического развития детей</i> 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 такой риск отсутствует, 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, подвергшихся 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,

Старая редакция	Новая редакция
воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/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 вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: дозировка более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими 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	подвергшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Несмотря на то, что нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно 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. <i>Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными</i> Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трех-пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм. Имеются данные, что у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с общей популяцией. Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, связаны с неблагоприятным исходом беременности. Однако по имеющимся данным, комбинированная противоэпилептическая

Старая редакция	Новая редакция
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 назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вопрос о необходимости применения препарата или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат, планирует беременность (см. разделы «С осторожностью», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). <u>Планирование беременности</u>	терапия, включающая вальпроевую кислоту, связана с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии). Факторами риска 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

Старая редакция	Новая редакция
Если пациентка планирует забеременеть, 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.	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. Вопрос о необходимости применения или возможности прекращения применения препарата 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»).
<u>Беременные женщины</u>	<u>Планирование беременности</u>
Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения при эпилепсии (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания») и противопоказано при лечении биполярных аффективных расстройств. В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. <u>Беременные женщины</u> Применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, противопоказано во время беременности, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения, при эпилепсии (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания») и противопоказано при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств. В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к 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.

Старая редакция	Новая редакция
продолжено во время беременности, то рекомендуется применять 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, и в III триместре беременности) специальную пренатальную диагностику, включающую тщательное ультразвуковое исследование, для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода. <u>Риск для новорожденных</u>	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 его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. 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

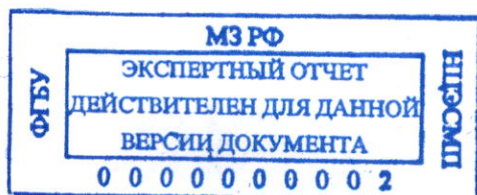
Старая редакция	Новая редакция
Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к 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.	беременности, дополнительно следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск формирования пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, формирующихся 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. <u>Риск для новорожденных</u> 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 летальному исходу. Данный

Старая редакция	Новая редакция
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).	геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.
<u>Фертильность</u> 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.	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).
<u>Период грудного вскармливания</u> 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	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). <u>Фертильность</u> В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных

Старая редакция	Новая редакция
внимание профиль побочных эффектов препарата, в особенности вызываемые им гематологические нарушения.	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. <u>Период грудного вскармливания</u> 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.

Руководитель Регуляторного Центра
Экспертизы Евразийского Региона

Маликова М.Н.



119767