

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., Испания**

наименование производителя, страна

Изменение № 4

05 07 21

Дата внесения Изменения « ____ » ____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. 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 (ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие. 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 (ЦНС) и активирует ГАМК-ергическую

13 7000

Старая редакция	Новая редакция
передачу. <u>Фармакокинетика</u> <i>Абсорбция</i> Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. Средний терапевтический диапазон сыровоточных 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 пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела. Связь с белками плазмы крови вальпроевой	передачу. Фармакокинетика <i>Абсорбция</i> Биодоступность вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100 %. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. Средний терапевтический диапазон сыровоточных 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 пациентов молодого возраста 0,13-0,19 л/кг массы тела. Связь с белками плазмы крови вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
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 гипопроотеинемии 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> Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем	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 гипопроотеинемии 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> Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем

Старая редакция	Новая редакция
глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.	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.	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>	<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.	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.	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 кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени	Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 15-17 ч. 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

Старая редакция	Новая редакция
индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими 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.	индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. $T_{1/2}$ у детей старше 2-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 ограниченным 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. На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в

Старая редакция	Новая редакция
<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 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,	возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2-10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50% больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов. <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 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. Концентрация вальпроата в сыворотке пуповинной крови, отражающая концентрацию вальпроата в крови у плода,

Старая редакция	Новая редакция
была такой же или несколько выше, чем в сыворотке крови у матери. Способ применения и дозы <i>Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).</i> <i>Детям до 11 лет предпочтительно применять препарат в лекарственной форме сироп.</i> Внутрь, предпочтительно во время приема пищи. Дозу следует подбирать с учетом возраста и массы тела пациента. При монотерапии начальная суточная доза для взрослых и детей составляет 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). – Суточную дозу рекомендуется разделить на 2-3 приема.	была такой же или несколько выше, чем в сыворотке крови у матери. Способ применения и дозы <i>Данная лекарственная форма противопоказана детям младше 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).</i> <i>Детям до 11 лет предпочтительно применять препарат в лекарственной форме сироп.</i> Внутрь, предпочтительно во время приема пищи. Дозу следует подбирать с учетом возраста и массы тела пациента. При монотерапии начальная суточная доза для взрослых и детей составляет 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). Суточную дозу рекомендуется разделить на 2-3 приема.

Старая редакция	Новая редакция
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 другие противосудорожные препараты, перевод на прием препарата Депакин® энтерик 300 следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата приблизительно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза другого противосудорожного препарата, особенно фенobarбитала. Если ранее принимавшийся противосудорожный препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противосудорожные препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противосудорожных препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих	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 другие противосудорожные препараты, перевод на прием препарата Депакин® энтерик 300 следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата приблизительно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза другого противосудорожного препарата, особенно фенobarбитала. Если ранее принимавшийся противосудорожный препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно. Так как другие противосудорожные препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противосудорожных препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих

Старая редакция	Новая редакция
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 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 регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение 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	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 следует начинать и проводить 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 регулярной оценке терапии следует тщательно повторно оценивать соотношение пользы и риска. Препарат следует назначать при соблюдении Программы предотвращения беременности (см. разделы «Особые указания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В исключительных случаях, когда вальпроевая кислота является единственным вариантом лечения женщин с эпилепсией во время беременности, предпочтительным является применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным

Старая редакция	Новая редакция
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 приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).	высвобождением. Суточную дозу препаратов, не имеющих лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, следует разделить на 2 разовые дозы. <i>Дети и подростки</i> Оценка эффективности применения препарата для лечения маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве у пациентов в возрасте до 18 лет не проводилась. <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 снижению 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) в начале применения или при отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Старая редакция	Новая редакция
<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>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>Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопроотеинемией:</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 при подборе дозы.	<i>Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопроотеинемией:</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 при подборе дозы.
Побочное действие Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$ и $< 1/1000$);	Побочное действие Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); 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

Старая редакция	Новая редакция
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 МНО [Международного нормализованного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Особые указания»).	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 МНО [Международного нормализованного отношения]) (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного

Старая редакция	Новая редакция
Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.	вскармливания», «Особые указания»). Появление спонтанных экхимозов и кровотечений свидетельствует о необходимости отмены препарата и проведения обследования.
<u>Лабораторные и инструментальные данные:</u>	<u>Лабораторные и инструментальные данные:</u>
<i>редко:</i> дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.	<i>редко:</i> дефицит биотина/недостаточность биотинидазы.
<u>Нарушения со стороны нервной системы:</u>	<u>Нарушения со стороны нервной системы:</u>
<i>очень часто:</i> тремор; <i>часто:</i> экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение (при внутривенном введении головокружение может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут); <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	<i>очень часто:</i> тремор; <i>часто:</i> экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм; головокружение; <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 учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене

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.	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>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:</i>
часто: обратимая и необратимая глухота.	часто: обратимая и необратимая глухота.
<u>Нарушения со стороны органа зрения:</u>	<i>Нарушения со стороны органа зрения:</i>
частота неизвестна: диплопия.	частота неизвестна: диплопия.
<u>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</u>	<i>Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:</i>
нечасто: плевральный выпот.	нечасто: плевральный выпот.
<u>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</u>	<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы:</i>
очень часто: тошнота; часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды; нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в течение первых 6 месяцев лечения; в случае	очень часто: тошнота; часто: рвота, изменения десен (главным образом, гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии, диарея, которые часто возникают у некоторых пациентов в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии. Эти реакции можно уменьшить, принимая препарат во время или после еды; нечасто: панкреатит, иногда с летальным исходом (развитие панкреатита возможно в

Старая редакция	Новая редакция
возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»); <i>частота неизвестна</i>: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.	течение первых 6 месяцев лечения; в случае возникновения острой боли в животе необходимо контролировать активность сывороточной амилазы, см. раздел «Особые указания»);
<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.	<i>частота неизвестна</i>: спазмы в животе, анорексия, повышение аппетита.
<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	<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

Старая редакция	Новая редакция
подраздел «Нарушения со стороны эндокринной системы»), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа; <i>нечасто</i>: ангионевротический отек, сыпь, нарушения со стороны волос (такие как нарушение нормальной структуры волос, изменение цвета волос, ненормальный рост волос [исчезновение волнистости и курчавости волос или, наоборот, появление курчавости волос у лиц с изначально прямыми волосами]); <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 Депакин®. Механизм влияния препаратов Депакин® 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>	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 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 содержащие вальпроевую кислоту. Механизм воздействия препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, на метаболизм костной ткани не установлен; <i>редко</i>: системная красная волчанка (см. раздел «Особые указания»), рабдомиолиз (см. раздел «С осторожностью», «Особые указания»).

Старая редакция	Новая редакция
<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 грудного вскармливания»). <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</u> <i>часто:</i> гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); <i>редко:</i> 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»).	<i>Нарушения со стороны эндокринной системы:</i> <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 грудного вскармливания»). <u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</u> <i>часто:</i> гипонатриемия, увеличение массы тела (следует тщательно контролировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистозных яичников); <i>редко:</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
<u>Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы):</u> <i>редко</i>: миелодиспластический синдром. <u>Нарушения со стороны сосудов:</u> <i>часто</i>: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного 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</u>	проведения дополнительного обследования (см. раздел «Особые указания»). <u>Доброкачественные, злокачественные и неопределенные опухоли (включая кисты и полипы):</u> <i>редко</i>: миелодиспластический синдром. <u>Нарушения со стороны сосудов:</u> <i>часто</i>: кровотечения и кровоизлияния (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного 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

Старая редакция	Новая редакция
<u>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*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при 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.	предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел «Особые указания»). <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> <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. <i>Нарушения психики:</i> <i>часто:</i> состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность*, ажитация*, нарушение внимания*; депрессия (при 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. Дети Профиль безопасности вальпроата при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, но некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей, либо степень их проявления более тяжелая в

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты</u> Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (MAO), антидепрессанты, бензодиазепины Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз. <i>Препараты лития:</i> вальпроевая кислота не	сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3-х лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, ажитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей. Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты</u> Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (MAO), антидепрессанты, бензодиазепины Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз. <i>Препараты лития</i>

Старая редакция	Новая редакция
влияет на сывороточные концентрации лития.	Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.
<i>Фенобарбитал</i>	<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.	Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного катаболизма), 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>	<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.	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.
<i>Фенитоин</i>	<i>Фенитоин</i>
Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции	Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции

Старая редакция	Новая редакция
фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.	фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты 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 соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.	<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 соответствующей коррекцией дозы карбамазепина при необходимости.
<i>Ламотриджин</i> Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический	<i>Ламотриджин</i> Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический

Старая редакция	Новая редакция
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 снижать плазменные концентрации оланзапина. <i>Руфинамид:</i> вальпроевая кислота может приводить к повышению 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. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой. <i>Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения):</i> усиление	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 снижать плазменные концентрации оланзапина. <i>Руфинамид</i> Вальпроевая кислота может приводить к повышению 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. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой. <i>Нимодипин (для приема внутрь и, по</i>

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> при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.	<i>экстраполяции, раствор для парентерального введения)</i> Усиление 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> При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно слабовыраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.
<u>Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту</u> <i>Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)</i> снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты,	<u>Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту</u> <i>Противоэпилептические препараты</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. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или

Старая редакция	Новая редакция
получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). <i>Фелбамат:</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты. <i>Мефлохин:</i> ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. <i>Препараты Зверобоя продырявленного:</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. <i>Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (АСК):</i> при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. <i>Непрямые антикоагулянты (варфарин и</i>	фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). <i>Фелбамат</i> При одновременном применении с вальпроевой кислотой клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты. <i>Мефлохин</i> Ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического приступа. <i>Препараты зверобоя продырявленного</i> При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. <i>Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)</i> При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно повышение

Старая редакция	Новая редакция
<i>другие производные кумарина</i>): при одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса.	концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.
<i>Циметидин, эритромицин</i>: возможно увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (в результате замедления ее печеночного метаболизма).	<i>Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)</i>
<i>Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)</i>	При одновременном применении с вальпроевой кислотой требуется тщательный контроль протромбинового индекса.
Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 %	<i>Циметидин, эритромицин</i>
снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у	Возможно увеличение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты (в результате замедления ее печеночного метаболизма).
пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и	<i>Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)</i>
интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя	Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном
избежать лечения карбапенемами, следует	применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 %
проводить тщательный мониторинг	снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось
концентраций вальпроевой кислоты в крови.	с возникновением судорог. Следует избегать
<i>Рифампицин</i>: может снижать концентрацию	одновременного применения карбапенемов у
вальпроевой кислоты в крови, что приводит к	пациентов с подобранной дозой вальпроевой
потере терапевтического действия	кислоты в связи с их способностью быстро и
вальпроевой кислоты, поэтому может	интенсивно снижать концентрации
потребоваться увеличение дозы вальпроевой	вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя
кислоты.	избежать лечения карбапенемами, следует
	проводить тщательный мониторинг
	концентраций вальпроевой кислоты в крови.
	<i>Рифампицин</i>
	Может снижать концентрацию вальпроевой

Старая редакция	Новая редакция
<i>Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир):</i> снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. <i>Колестирамин:</i> может приводить к снижению плазменных концентраций 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.	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 вальпроевой кислоты при одновременном приеме. <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

Старая редакция	Новая редакция
<i>Другие взаимодействия</i> <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 симптомов гипераммониемической энцефалопатии. <i>Кветиапин</i>: при одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении. <i>Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты</i>: при одновременном применении с вальпроевой	женщин, применяющих гормональные методы контрацепции. <i>Метамизол</i> При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность (контроль эпилептических приступов или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови. <i>Другие взаимодействия</i> <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 симптомов гипераммониемической энцефалопатии. <i>Кветиапин</i> При одновременном применении с вальпроевой кислотой может повышаться риск развития нейтропении/лейкопении. <i>Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты</i>

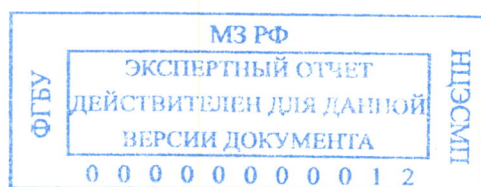
Изменение № 4 к Инструкции по применению П N013995/01-281218 С. 29 из 29

Старая редакция	Новая редакция
кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.	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>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.	<i>Миелотоксические лекарственные препараты</i> : при одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

Руководитель Регуляторного Центра
Экспертизы Евразийского Региона



Маликова М.Н.



137000