

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 № 7

Дата внесения Изменения « ____ » **28 02 22** 20 ____ г.

Старая редакция			Новая редакция		
Взаимодействие	с	другими	Взаимодействие	с	другими
лекарственными средствами			лекарственными средствами		
<i>Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты</i>			<i>Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты</i>		
Нейролептики, моноаминоксидазы антидепрессанты, бензодиазепины		ингибиторы (MAO),	Нейролептики, моноаминоксидазы антидепрессанты, бензодиазепины		ингибиторы (MAO),
Вальпроевая кислота может действовать	других	психотропных	Вальпроевая кислота может действовать	других	психотропных
лекарственных средств,	таких	как	лекарственных средств,	таких	как
нейролептики, ингибиторы	MAO,		нейролептики, ингибиторы	MAO,	
антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому			антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому		
при их одновременном применении с			при их одновременном применении с		
вальпроевой кислотой		рекомендуется	вальпроевой кислотой		рекомендуется

Изменение №7 к Инструкции по применению П N013995/01-281218 С. 2 из 30

Старая редакция	Новая редакция
тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.	тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.
<i>Препараты лития</i>	<i>Препараты лития</i>
Вальпроевая кислота не 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 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.	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	Вальпроевая кислота снижает общие

Старая редакция	Новая редакция
плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому при одновременном применении фенитоина и вальпроевой кислоты рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.	плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому 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	<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	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

Старая редакция	Новая редакция
увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.	увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.
<i>Зидовудин</i>	<i>Зидовудин</i>
Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.	Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.
<i>Фелбамат</i>	<i>Фелбамат</i>
Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.	Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.
<i>Оланзапин</i>	<i>Оланзапин</i>
Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.	Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.
<i>Руфинамид</i>	<i>Руфинамид</i>
Вальпроевая кислота может приводить к повышению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови.	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.	Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.
<i>Пропофол</i>	<i>Пропофол</i>
Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его	увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его

Старая редакция	Новая редакция
одновременном применении с вальпроевой кислотой. <i>Нимодипин (для приема внутрь и, по 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</i> Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая <i>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	одновременном применении с вальпроевой кислотой. <i>Нимодипин (для приема внутрь и, по 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</i> Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая <i>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

Старая редакция	Новая редакция
кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).	кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как 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>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>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</i>	<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</i>

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

Старая редакция	Новая редакция
концентраций вальпроевой кислоты в крови. <i>Рифампицин</i> Может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты. <i>Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир)</i> Снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. <i>Колестирамин</i> Может приводить к снижению плазменных концентраций 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	концентраций вальпроевой кислоты в крови. <i>Рифампицин</i> Может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты, поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты. <i>Ингибиторы протеаз (например, лопинавир, ритонавир)</i> Снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. <i>Колестирамин</i> Может приводить к снижению плазменных концентраций 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

Старая редакция	Новая редакция
печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у 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. <u>Другие взаимодействия</u>	печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у 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. <u>Другие взаимодействия</u> <i>Риск поражения печени</i> Следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов у детей в возрасте до 3 лет из-за риска гепатотоксичности (см. раздел «Особые указания»).
	Одновременное применение вальпроата и нескольких противосудорожных препаратов повышает риск поражения печени, особенно у детей младшего возраста (см. раздел «Особые указания»). В ходе клинических исследований среди пациентов всех возрастов, получавших

Изменение №7 к Инструкции по применению П N013995/01-281218 С. 10 из 30

Старая редакция	Новая редакция
<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.	одновременно каннабидиол в дозах 10-25 мг/кг и вальпроат, у 19% пациентов было зарегистрировано повышение активности АЛТ более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы. При одновременном применении вальпроата с другими противосудорожными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью, включая каннабидиол, следует вести надлежащее наблюдение за функцией печени, и в случае значительных отклонений показателей печени от нормы рассмотреть возможность снижения дозы или отмены терапии (см. раздел «Особые указания»). <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	<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

Старая редакция	Новая редакция
вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.	вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.
<i>Клоназепам</i>	<i>Клоназепам</i>
В единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.	В единичных случаях при одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно усиление выраженности абсансного статуса.
<i>Миелотоксические 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.
Особые указания	Особые указания
Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов в группе риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.	Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов в группе риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.
Как и при применении большинства противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо провести более тщательное исследование биологических показателей, включая протромбиновый индекс. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное	Как и при применении большинства противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» трансаминаз, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У таких пациентов необходимо провести более тщательное исследование биологических показателей, включая протромбиновый индекс. Может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное

Старая редакция	Новая редакция
клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.	клиническое и лабораторное обследование. Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, а также при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.
<u>Тяжелое поражение печени</u>	<u>Тяжелое поражение печени</u>
<i>Предрасполагающие факторы</i>	<i>Предрасполагающие факторы</i>
Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противосудорожных препаратов, дети младше 3-х лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).	Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что в группе риска находятся пациенты, принимающие одновременно несколько противосудорожных препаратов, дети младше 3-х лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).
После 3-х лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое	После 3-х лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое

Старая редакция	Новая редакция
поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противозепилептической терапии. <i>Подозрение на поражение печени</i> Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение пациентов. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска: – неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; – возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.	поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противозепилептической терапии. <i>Подозрение на поражение печени</i> Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение пациентов. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска: – неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе; – возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией. Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата у пациентов детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Выявление</i> Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.	<i>Выявление</i> Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов группы риска (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса в сторону его снижения, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.
<u>Панкреатит</u> Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо	<u>Панкреатит</u> Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо

Старая редакция	Новая редакция
от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. При возникновении сильной боли в области живота, тошноты, рвоты и/или анорексии пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.	от возраста и продолжительности лечения. Наблюдалось несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка этот риск снижается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода. При возникновении сильной боли в области живота, тошноты, рвоты и/или анорексии пациенты должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.
<u>Суицидальные мысли и попытки</u> Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований	<u>Суицидальные мысли и попытки</u> Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований

Старая редакция	Новая редакция
противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и попыток, а, в случае их возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу. <u>Карбапенемы</u> Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «С осторожностью»). <u>Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них</u> Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления, имеющих у	противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, принимающих препарат, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и попыток, а, в случае их возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу. <u>Карбапенемы</u> Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «С осторожностью»). <u>Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них</u> Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления, имеющих у

Старая редакция	Новая редакция
пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ-	пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ-полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ-полимеразу (POLG), например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ-полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует провести тестирование на мутации гена γ-

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

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

Старая редакция	Новая редакция
применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка; – убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения; – разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту; – убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии; – убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;	применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка; – убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения; – разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту; – убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии; – убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;

Старая редакция	Новая редакция
– сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность; – убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала. <u>Пациенты детского возраста женского пола</u> При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо: – убедиться, что пациентки детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе; – убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода.	– сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность; – убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности. Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала. <u>Пациенты детского возраста женского пола</u> При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо: – убедиться, что пациентки детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе; – убедиться, что пациентки детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода.

Старая редакция	Новая редакция
Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения. <u>Тест на беременность</u> Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтверждённого работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности. <u>Методы контрацепции</u>	Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии вальпроевой кислотой и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения. <u>Тест на беременность</u> Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтверждённого работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности. <u>Методы контрацепции</u>

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надёжные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Пациенткам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надежного метода контрацепции. Необходимо использовать, по крайней мере, один надёжный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об	Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надёжные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Пациенткам женского пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае не использования надежного метода контрацепции. Необходимо использовать, по крайней мере, один надёжный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об

Старая редакция	Новая редакция
использовании эффективных методов контрацепции. <u>Ежегодный анализ назначенной терапии</u> Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски. <u>Планирование беременности</u> Если пациентка планирует забеременеть, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов,	использовании эффективных методов контрацепции. <u>Ежегодный анализ назначенной терапии</u> Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски. <u>Планирование беременности</u> Если пациентка планирует забеременеть, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов,

Старая редакция	Новая редакция
содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи. <u>Что делать в случае наступления беременности?</u> В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Работник здравоохранения должен убедиться, что: – пациентки понимают все описанные выше риски; – пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться в лечащему врачу при планировании беременности. <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	содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи. <u>Что делать в случае наступления беременности?</u> В случае наступления беременности необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Работник здравоохранения должен убедиться, что: – пациентки понимают все описанные выше риски; – пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться в лечащему врачу при планировании беременности. <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

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).
<u>Дети (информация относится к лекарственным формам препарата, которые могут принимать дети младше 3-х лет)</u> У детей младше 3-х лет при необходимости применения препарата, рекомендуется применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень. <u>Почечная недостаточность</u>	<u>Дети (информация относится к лекарственным формам препарата, которые могут принимать дети младше 3-х лет)</u> У детей младше 3-х лет при необходимости применения препарата, рекомендуется применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении. У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень. <u>Почечная недостаточность</u>

Старая редакция	Новая редакция
Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторингирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.	Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторингирования плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.
<u>Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)</u>	<u>Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)</u>
При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел «Противопоказания»).	При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел «Противопоказания»).
У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см.	У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см.

Старая редакция	Новая редакция
раздел «Противопоказания»). <u>Пациенты с системной красной волчанкой</u> Несмотря на то, что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой. <u>Увеличение массы тела</u> Пациентов следует предупредить о риске увеличения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном, соблюдение диеты, для сведения этого явления к минимуму. <u>Пациенты с сахарным диабетом</u> Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. <u>Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)</u> В исследованиях <i>in vitro</i> установлено, что	раздел «Противопоказания»). <u>Пациенты с системной красной волчанкой</u> Несмотря на то, что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой. <u>Увеличение массы тела</u> Пациентов следует предупредить о риске увеличения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном, соблюдение диеты, для сведения этого явления к минимуму. <u>Пациенты с сахарным диабетом</u> Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел. <u>Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)</u> В исследованиях <i>in vitro</i> установлено, что

Старая редакция	Новая редакция
вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение данных, полученных в исследованиях <i>in vitro</i>, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. <u>Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II</u> Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. <u>Этанол</u> Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. <u>Другие особые указания</u>	вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение данных, полученных в исследованиях <i>in vitro</i>, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. <u>Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II</u> Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты. <u>Этанол</u> Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола. <u>Другие особые указания</u>
Инертная матрица препарата (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится кишечником.	Инертная матрица препарата (препарата пролонгированного высвобождения) в связи с природой его вспомогательных веществ не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте; после высвобождения активных веществ инертная матрица выводится кишечником.

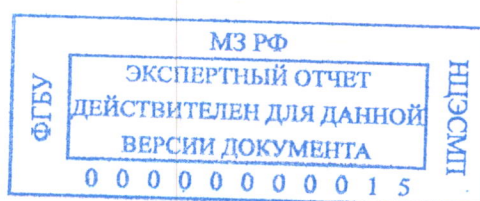
Изменение №7 к Инструкции по применению П N013995/01-281218 С. 30 из 30

Старая редакция	Новая редакция
Претензии потребителей направлять по адресу: <u>АО «Санофи Россия»</u>: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11.	Претензии потребителей направлять по адресу: АО «Санофи Россия», Россия. 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Телефон: (495) 721-14-00.

Менеджер по регистрации



Дерюшева В.С.



143255