МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Депакин® Хроносфера, гранулы пролонгированного действия, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг

Санофи Винтроп Индустрия Франция

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 040516 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты	***Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты***
Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины	*Нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины*
Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при	Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при

Старая редакция	Новая редакция
необходимости, коррекция доз. *Препараты лития* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал* 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. *Примидон* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при	необходимости, коррекция доз. *Препараты лития* Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития. *Фенобарбитал* 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. *Примидон* Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при

Старая редакция	Новая редакция
длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.	длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.
Фенитоин	*Фенитоин*
Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.	Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.
Карбамазепин	*Карбамазепин*
При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о	При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о

Старая редакция	Новая редакция
возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.	возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.
Ламотриджин Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.	*Ламотриджин* Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Старая редакция	Новая редакция
Зидовудин Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина. *Фелбамат* Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %. *Оланзапин* Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина. *Руфинамид* Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.	*Зидовудин* Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина. *Фелбамат* Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %. *Оланзапин* Вальпроевая кислота может уменьшать плазменные концентрации оланзапина. *Руфинамид* Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции. *Пропофол* Вальпроевая кислота может приводить к увеличению

Старая редакция	Новая редакция
	плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой.
Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения) Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).	*Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)* Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).
Темозоломид Совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому, снижению клиренса темозоломида.	*Темозоломид* Совместный прием темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабовыраженному, но статистически значимому, снижению клиренса темозоломида.
Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту *Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты.	***Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту*** *Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал,*

Старая редакция	Новая редакция
В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). *Фелбамат* При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные	*карбамазепин)* снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови. Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины). *Фелбамат* При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на

Старая редакция	Новая редакция
концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. *Мефлохин* Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. *Препараты Зверобоя продырявленного* При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. *Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)* В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации	22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты. *Мефлохин* Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка. *Препараты Зверобоя продырявленного* При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов Зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты. *Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)* В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы

Старая редакция	Новая редакция
свободной фракции вальпроевой кислоты. *Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)* При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса. *Циметидин, эритромицин* Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма). *Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)* 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	(ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты. *Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)* При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса. *Циметидин, эритромицин* Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма). *Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)* Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня совместной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации

96607

Старая редакция	Новая редакция
возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови. *Рифампицин* Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина. *Ингибиторы протеаз* Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении.	вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови. *Рифампицин* Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении рифампицина. *Ингибиторы протеаз* Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир снижают плазменную концентрацию

Старая редакция	Новая редакция
Колестирамин Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. ***Другие взаимодействия*** *С топираматом или ацетазоламидом* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *С кветиапином* Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении. *С эстроген-прогестогенными препаратами*	вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. *Колестирамин* Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном с ней применении. ***Другие взаимодействия*** *С топираматом или ацетазоламидом* Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии. *С кветиапином* Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

96607

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

Старая редакция	Новая редакция
	риск угнетения костномозгового кроветворения.

Зам руководителя отдела регистрации М.Н. Маликова

CCDS v 18

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1

96607