

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Derakine Chrono 300mg prolonged release tablets

Депакин Хроно 300 mg таблетки с удължено освобождаване

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Derakine Chrono 300 mg за таблетка

Sodium valproate (натриев валпроат) 198,8 mg

Valproic acid (валпроева киселина) 87 mg

Отговарящи на 300 mg sodium valproate за таблетка

За помощните вещества, вж. раздел 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5597, 01.09.2009
Одобрено:	39/22.06.09

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

При възрастни

**Епилепсия**

● Първично генерализирани епилепсии и припадъци

° Типове пристъпи:

абсанси ( petit mal), генерализирани тонично-клонични

(grand mal), тонични и атонични припадъци, миоклонични пристъпи, инфантилни спазми.

° Генерализирани епилепсии и епилептични синдроми:

абсансна епилепсия, ювенилна миоклонична епилепсия ( синдром на Janz),

епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци при събуждане,

фотосензитивни епилепсии.

° Синдром на Lennox- Gastaut

° Синдром на West

● Фокални( парциални) епилепсии и пристъпи с или без вторична генерализация.

**При деца:** като самостоятелна терапия или в комбинация с друг антиепилептичен лекарствен продукт:

- Лечение на генерализирана епилепсия: клонични, тонични, тонично-клонични припадъци, абсанси, миоклонични пристъпи, атонични припадъци; синдром на Lennox-Gastaut;

- Лечение на парциална епилепсия: парциални пристъпи с или без вторични генерализирани припадъци.

**При деца:**

- Превенция на фебрилни гърчове при треска, когато превенцията се смята за наложителна или при наличие на рискови фактори за възобновяване на симптомите.

**Афективни психози**

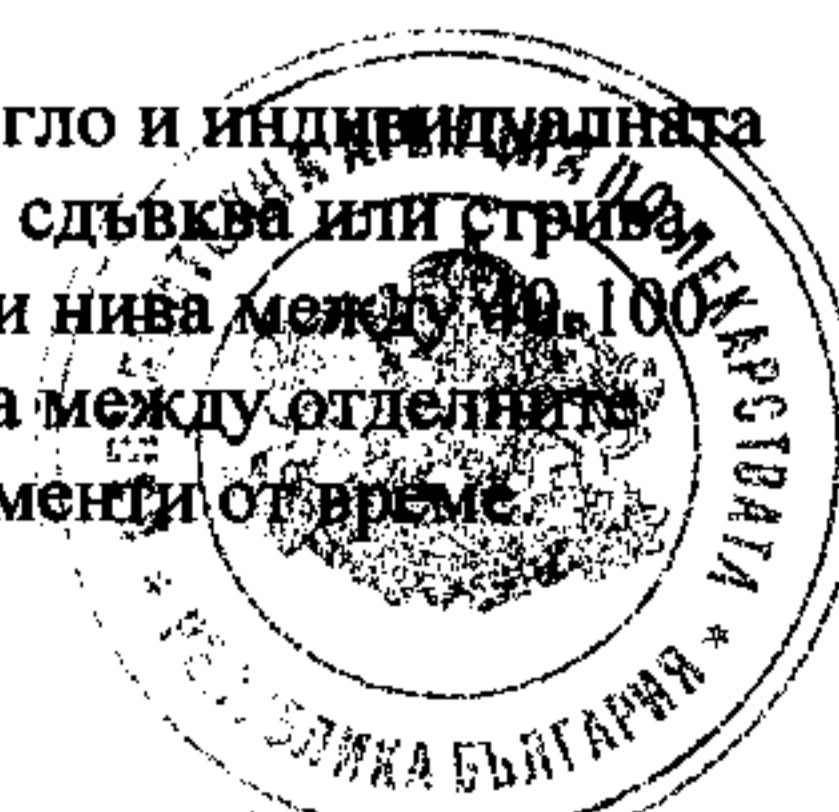
Лечение и профилактика на манийни епизоди при биполярни разстройства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да се адаптира съобразно възрастта, телесното тегло и индивидуалната чувствителност. Таблетката може да се дели, но не трябва да се сдъвква или стрива.

Терапевтична ефективност обикновено се постига при плазмени нива между 400-1000

mg/l (300-700 μmol/l). Оптималното плазмено ниво се различава между отделните индивиди, а вероятно и при един и същ индивид в различни моменти от време.



При пациенти, които не получават друго протиепилептично лечение, за предпочитане е дозата да се повишава постепенно на интервали от по 2-3 дни до достигане на оптималната доза.

При прехвърляне от лечение с друго лекарствено средство, или алтернативно, когато се включва като допълнителна медикация към предходно лечение, замената с Derakine Chrono 300 трябва да се прави постепенно така, че оптималната доза да бъде достигната едновременно с намаляването и спирането на другото лекарствено средство. При прехвърляне от конвенционални таблетки Derakine към Derakine Chrono 300, дневната доза трябва да се запази.

При необходимост, прибавянето на друго протиепилептично лечение трябва да се извършва постепенно.

#### Дозировка

В общия случай първоначалната доза е 10-15 mg/kg дневно, отговаряща на 2-5 таблетки (300 mg) или 1-3 таблетки (500 mg) за повечето пациенти (60-100 kg). Дозата трябва да се титрира до оптимално ниво, и да се раздели на 1-2 дневни приема. *при възрастни* в общия случай дозата е между 20-30 mg/kg дневно, отговарящи на 4-10 таблетки (300 mg) или 2-6 таблетки (500 mg) ако пациентът е между 60 и 100 kg. В случай, че не може да се постигне овладяване на гърчовете с тази доза, то тя може да бъде увеличена. Пациентът трябва да се следи стриктно в случай, че получава дневна доза по-висока от 50 mg/kg.

*За деца* най-честата дозировка е около 30 mg/kg дневно.

*Лечение на манийни епизоди, профилактично лечение на биполярна болест (възрастни):*

Препоръчителната първоначална доза за лечение на мания, свързана с биполярни разстройства, е 20mg/kg/ дневно. Дозата може да се увеличава до възможно бързо постигане на желанния клиничен ефект.

Препоръчителната поддържаща доза за лечение на биполярна болест е между 500 mg и 2000 mg дневно, разделени на 1 или 2 приема. В изключителни случаи, дозата може да се увеличи до не повече от 3000 mg дневно. Индивидуалната доза зависи от клиничния ефект, но трябва да се целят плазмени нива от 50-125 µg/ml. За профилактично лечение трябва да се дава най-ниската възможна доза.

### 4.3 Противопоказания

- Реакция на свръхчувствителност към натриев валпроат, дивалпроат, валпромид, или към някои от помощните вещества на лекарствения продукт,
- Остър хепатит,
- Хроничен хепатит,
- Лична или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено свързан с лекарства.
- Чернодробна порфирия,
- Едновременна употреба с мефлоквин.

В общия случай не се препоръчва комбинираното приложение на този лекарствен продукт с ламотрижин.

### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

#### *Предупреждения*

Включването на антиепилептичен лекарствен продукт рядко може да доведе до поява или развитие на нови видове епилептични припадъци при пациента, независимо от спонтанните флукуации, наблюдавани при някои епилептични заболявания. *Що се* отнася до валпроата, това включва главно промяна на съпътстващата антиепилептична терапия или фармакокинетичното взаимодействие (Виж т.4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие), токсичност (хепатотоксичност или енцефалопатия) (Виж т.4.4 Специални



предупреждения и специални предпазни мерки за употреба и т.4.8 Нежелани ефекти) или предозирание.

Тъй като лекарственият продукт се метаболизира в организма до валпроева киселина, той не трябва да се комбинира с други лекарствени продукти със същия метаболизъм, за да се предотврати предозирание на валпроевата киселина (например, дивалпроат, валпромид).

#### *Чернодробни нарушения*

- Условия за възникване:

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално.

Пациенти с по-висок риск са деца на възраст под 3 години с тежки припадъци, особено тези с мозъчни увреждания, забавено умствено развитие и/или вродени метаболитни или дегенеративни заболявания. След 3 годишна възраст честотата на тези увреждания се редуцира значително и прогресивно намалява с възрастта.

В повечето случаи чернодробните увреждания се установяват в първите 6 месеца на лечението, обикновено между 2 и 12 седмица, и особено по време на комбинирана терапия.

- Симптоматология:

Ранната диагноза се базира основно на клиничната картина. Препоръчително е да се вземат предвид два типа белези, които могат да предхождат жълтеницата, особено при рискови пациенти :

неспецифични общи симптоми; обикновено с внезапно начало настъпват астения, анорексия, изтощение и сънливост, които понякога се придружават с повтарящо се повръщане и коремни болки.

- при пациенти с епилепсия, повторна поява на гърчовете.

Пациентите (ев. семействата на боледуващи деца) трябва да бъдат инструктирани при поява на такива белези - спешно да уведомят лекаря. Незабавно трябва да се извърши лабораторно изследване на чернодробната функция в допълнение към клиничен преглед.

- Наблюдения:

Функционални чернодробни изследвания трябва да се извършат преди лечението, след което периодично през първите 6 месеца от терапията. Сред обичайните изследванията, които отразяват протеиновия синтез, особено протромбиновото време, са най-надеждни. Потвърждаването на патологично ниско протромбиново време, особено заедно с други биологични отклонения (значително спадане на фибриногена и коагулационните фактори; повишено ниво на билирубин и повишени трансаминази) налагат спиране на терапията с Депакин. Като предпазна мярка, ако едновременно е налице прием на салицилати, последните също трябва да се спрат, тъй като техният метаболитен път е същият.

#### *Панкреатит*

Докладвани са много редки случаи на тежък панкреатит с фатален изход. Такива случаи могат да се наблюдават независимо от възрастта и продължителността на терапията. Малките деца са особено рискови, но този риск намалява с увеличаване на възрастта. Тежките гърчове, неврологичните увреждания или антиконвулсантната терапия могат да са рискови фактори. Чернодробната недостатъчност с панкреатит повишава риска от фатален изход. Пациентите с коремни болки трябва бързо да бъдат прегледани. В случай на панкреатит, лечението с валпроат трябва да се преустанови.

#### *Жени с репродуктивен потенциал*

Решение за употреба на Депакин при жени с репродуктивен потенциал трябва да се вземе едва след много внимателна преценка, дали ползите от употребата му надвишават



рисковете от вродени аномалии при неродените деца. Това решение трябва да се вземе преди Депакин да се предпише за първи път, както и вече лекуваната преди с валпроат жена планира бременност.

#### ***Суицидни мисли и поведение***

При пациенти, лекувани с АЕЛ по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на АЕЛ също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при лечение с валпроева киселина. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората,

#### ***Предпазни мерки при употреба***

Преди започване на лечението трябва да се извършат функционални чернодробни изследвания (вж. "Противопоказания"), и периодично през първите 6 месеца, особено при рискови пациенти (вж. Противопоказания). Както при повечето противоепилептични лекарства, може да се отбележи леко повишение на чернодробните ензими, особено в началото на терапията; Те са преходни и изолирани. При тези пациенти се препоръчват по-задълбочени биологични изследвания (включително протромбиново време); може да се обмисли корекция на дозата, като при необходимост съответните изследвания трябва да се повторят.

Преди започване на лечението или преди операция, както и в случаи на спонтанно кръвонасядане или кървене се препоръчват кръвни изследвания (пълна кръвна картина, включително брой на тромбоцити, време на кървене и коагулационни изследвания) (вж. "Нежелани лекарствени реакции").

Макар че имунни разстройства са наблюдавани само като изключение по време на употреба на Депакин, потенциалната полза от Депакин трябва да се оцени спрямо потенциалната опасност при пациенти със системен лупус еритематозус.

Когато се заподозре ензимен дефицит на урейния цикъл, преди лечението трябва да се извършат метаболитни изследвания, поради риск от хиперамониемия заради валпроата.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от наддаване на тегло в началото на лечението, и е необходимо да се предприеме подходяща стратегия за намаляване на този риск до минимум (вж. Нежелани лекарствени реакции).

**Деца:** При деца на възраст под 3 години се препоръчва монотерапия при предписване на Депакин, но преди започване на терапията, потенциалната полза от Депакин трябва да се оцени спрямо риска от чернодробно увреждане или панкреатит при тези пациенти (вж. Предупреждения).

Едновременната употреба на салицилати трябва да се избягва при деца под 3 години поради опасност от чернодробна токсичност.

**Бъбречна недостатъчност:** може да се наложи намаляване на дозата. Тъй като проследяването на плазмената концентрация може да е подвеждащо, дозата трябва да се коригира съобразно клиничното проследяване.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие**

##### **Влияние на валпроат върху други лекарства**

##### ***Невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини***

Депакин хроно 300 mg може да потенцира ефектите от други психотропни средства като невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини; ето защо, се



препоръчва клинично проследяване, като при необходимост дозата трябва да се коригира.

**- Фенобарбитал**

Депакин хроно 300 mg повишава плазмените концентрации на фенобарбитал (поради инхибиране на чернодробния катаболизъм) и може да се стигне до седация, особено при деца. Поради това, през първите 15 дни от комбинираното лечение, се препоръчва клинично проследяване с незабавно намаляване дозата на фенобарбитал при възникване на седация, като при необходимост се изследват плазмените нива на фенобарбитал.

**- Примидон**

Депакин хроно 300 mg повишава плазмените концентрации на примидон с утежняване на нежеланите му реакции (като седация); тези признаци изчезват при дългосрочно лечение. Препоръчва се клинично проследяване, особено в началото на комбинирана терапия и при необходимост – корекция на дозата.

**- Фенитоин**

Депакин хроно 300 mg понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. Освен това, Депакин хроно 300 mg увеличава свободната форма на фенитоин с възможност от поява на симптоми на предозиране (валпроиновата киселина измества фенитоин от местата му на свързване с плазмените протеини и понижава чернодробния му катаболизъм). Поради това се препоръчва клинично проследяване; когато се изследват плазмените нива на фенитоин, трябва да се определи свободната форма.

**- Карбамазепин**

Налице са съобщения за клинична токсичност при съвместно прилагане на валпроат с карбамазепин, тъй като валпроат може да потенцира токсичния ефект на карбамазепин. Препоръчва се клинично проследяване, особено в началото на комбинираната терапия, като при необходимост дозата се коригира.

**- Ламторигин**

Рискът от обрив може да се повиши при съвместно прилагане на ламторигин с валпроинова киселина, когато ламторигин се прибави към валпроат. Валпроат може да снижи метаболизма на ламторигин и да повиши средния му полуживот. При необходимост дозите трябва да се коригират (дозата на ламторигин да се намали).

**- Зидовудин**

Валпроат може да повиши плазмената концентрация на зидовудин, което да доведе до повишена токсичност на зидовудин.

**Влияние на други лекарства върху валпроат**

Противоепилептичните средства с ензим-индуциращ ефект (в това число фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) понижават серумните концентрации на валпроат. Дозите трябва да се коригират съобразно клиничния отговор и кръвните нива в случаи на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията от фелбамат и валпроат може да повиши серумната концентрация на валпроат. Дозата на валпроат трябва да се следи.

Мефлохин повишава метаболизма на валпроиновата киселина и има конвулсивен ефект; поради това, в случаи на комбинирана терапия могат да възникнат епилептични припадъци.

В случай на едновременна употреба на валпроат и високо свързани с протеините вещества (аспирин), свободните серумни нива на валпроат могат да се повишат.



В случай на едновременна употреба на витамин К-зависими антикоагулантни фактори, трябва да се извършва строго проследяване на протромбиновото време.

Серумните нива на валпроат могат да се повишат (вследствие на редуциран чернодробен метаболизъм) в случай на едновременна употреба с циметидин или еритромицин.

Карбапенем (панипенем, меропенем, имипенем...): Наблюдаван е спад в кръвното ниво на Депакин, понякога свързан с гърчове. Ако тези антибиотици трябва да се прилагат, препоръчително е стриктно следене на кръвните нива на Депакин.

Рифампицин може да понижи кръвните нива на валпроат, което води до липса на терапевтичен ефект. Ето защо, може да се наложи дозата на валпроат да се коригира при съвместно приложение с рифампицин.

#### **Други взаимодействия**

Едновременното приложение на валпроат и топирамат е свързано с енцефалопатия и/или хиперамониемия. Пациентите лекувани с тези две лекарства трябва внимателно да се наблюдават за признаци и симптоми на хиперамониемична енцефалопатия.

Валпроат обикновено няма ензим-индуциращ ефект; вследствие на това, валпроат не снижава ефективността на естропрогестивните агенти при жени вземащи хормонални контрацептиви.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### **Бременност:**

##### **- Рискове свързани с гърчовете**

По време на бременност, майчините тонични и клонични гърчове и епилептичният статус с хипоксия водят до особена опасност от смърт на майката и нероденото дете.

##### **- Рискове свързани с Депакин**

При животни: при мишки, плъхове и зайци са доказани тератогенни ефекти.

При хора: наличната информация сочи повишена честота на незначителни или тежки малформации, в това число дефекти на невралната тръба, черепно-лицеви дефекти, малформации на крайниците, сърдечно-съдови малформации и множествена патология обхващаща различни системи в организма на децата родени от майки с епилепсия лекувани с валпроат, в сравнение с честотата при някои други противоепилептични лекарства.

Информацията сочи, че противоепилептичната политерапия включваща валпроат носи по-висок тератогенен риск в сравнение с монотерапия само с валпроат.

Информацията сочи връзка между втрематочната експонация на Депакин и риска от забавяне на развитието, особено на вербалния коефициент на интелигентност при деца родени от майки страдащи от епилепсия и лекувани с валпроат. Забавянето в развитието често е свързано с малформации и/или дисморфични черти. Трудно е обаче, да се установи причинно-следствена връзка по отношение евентуални отрицателни фактори като нисък майчин или бащин коефициент на интелигентност, социални фактори и фактори на околната среда, и лошо овладяване гърчовете на майката по време на бременността.

Описани са също разстройства от аутистичния спектър при деца, които втреутробно са били изложени на въздействие с валпроати.



**-В предвид тези данни**

Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и предимствата от употребата на валпроат по време на бременност. Необходима е специализирана консултация и лекарите настоятелно се съветват да обсъждат въпросите свързани с репродуктивността със своите пациенти преди предписване на Депакин за първи път или с жени вече лекувани с Депакин и планиращи бременност.

Ако жена планира бременност, терапията с Депакин трябва да се преоцени независимо от показанията. Ако показанията са биполарно разстройство, трябва да се обмисли прекратяване на профилактиката с Депакин. Ако, при каквито и да е показания лечението с Депакин се продължи по време на бременността, освен внимателната преценка на опасностите и ползите, се препоръчва Депакин да се прилага на разделени дози в хода на денонощието като се използва най-ниската ефективна доза. За предпочитане е употребата на лекарствени форми с продължително освобождаване пред всички други терапевтични форми.

Освен това, ако се започне добавяне на фолиева киселина преди бременността в съответна доза (5 mg дневно), това може да намали риска от дефекти на невралната тръба.

По време на бременност, терапията с валпроат не трябва да се спира без преценка на съотношението полза - риск.

С оглед откриване появата на евентуални дефекти на невралната тръба или други малформации, трябва да се извършва специализирано проследяване на майката.

***Рискове за новороденото***

Съобщава се за изключително редки случаи на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са приемали натриев валпроат по време на бременност. Този хеморагичен синдром е свързан с хипофибриногенемия; съобщава се също и за афибриногенемия, която може да доведе до смърт. Хипофибриногенемията може би е свързана с намаляване на коагулационните фактори. Този синдром обаче, трябва да се разграничи от спадането на витамин К-факторите, което се предизвиква от фенобарбитал и ензимни индуктори.

Ето защо, при новородените трябва да се изследват брой на тромбоцити, фибриноген в плазмата, коагулация и коагулационни фактори.

**КЪРМЕНЕ**

Екскрецията на валпроат в кърмата е ниска, с концентрация между 1 % до 10 % от серумните нива на майката. Въз основа на литературния и клиничен опит, кърменето трябва да се разгледа като се вземе под внимание профила на безопасност на Депакин хроно 300 mg, особено хематологичните нарушения. (*Вж. Нежелани лекарствени реакции*)

**4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат предупредени за рисковете от сънливост, особено в случаи на противогърчова политерапия или в комбинация с бензодиазепини (*вж. "Взаимодействия"*)



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

*Вродени, фамилни и генетични нарушения (виж т4.6. Бременност и кърмене)*

##### *Нарушения на кръвната и лимфната система*

Често възникване на тромбоцитопения (вж. раздел “Предпазни мерки”) Рядко ( $\geq 0,01$  и  $< 0,1\%$ ): случаи на панцитопения, анемия, левкопения. Недостатъчност на костния мозък, включително чиста аплазия на червения ред, агранулоцитоза.

Съобщава се за изолирани случаи на понижаване на кръвния фибриноген и удължаване на протромбиновото време, обикновено без проява на клинични белези и по-специално при високи дози (натриевият валпроат проявява инхибиторен ефект върху втората фаза на тромбоцитната агрегация), (вж. също “Бременност”)

##### *Нарушения на нервната система*

Не чести ( $\geq 0,1$  и  $< 1\%$ ): атаксия

Много редки ( $< 0,01\%$ ): обратима деменция свързана с обратима мозъчна атрофия

Няколко случая на ступор и летаргия, водещи понякога до преходна кома

(енцефалопатия); те бяха изолирани или свързани с повишаване честотата на гърчовете в хода на терапията, и намаляха при спиране на лечението или понижаване на дозата. Тези случаи възникваха най-вече при комбинирана терапия (по-специално с фенобарбитал или топирамат) или след внезапно увеличаване дозите на валпроат. Изолиран обратим паркинсонизъм.

Преходен или дозозависим фин позиционен тремор и сомнолентност.

Случаи на изолирана и умерена хиперамниемия без промяна във функционалните чернодробни изследвания могат да възникнат често и не трябва да водят до прекратяване на лечението. Съобщава се също и за хиперамниемия свързана с неврологични симптоми. При подобни случаи трябва да се обмислят допълнителни изследвания (вж. Предпазни мерки).

Когато Депакин се прилага интравенозно, е възможно няколко минути след инжектирането да възникне замаяване; то изчезва спонтанно в рамките на няколко минути.

##### *Ушни и лабиринтни нарушения*

Редки ( $> 0,01$  и  $< 0,1\%$ ): глухота, обратима или необратима.

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Гадене\*, болки в горната част на корема, диария често възникват при някои пациенти в началото на лечението, но обикновено изчезват след няколко дни без прекратяване на лечението.

\*Наблюдава се също няколко минути след интравенозно инжектиране със спонтанно затихване в рамките на няколко минути.

Много редки ( $< 0,01\%$ ): панкреатит, понякога смъртоносен. (вж. Предупреждения)

##### *Бъбречни и уринарни нарушения*

Много редки ( $< 0,01\%$ ): енурезис.

Налице са изолирани съобщения за обратим синдром на Fanconi, но механизмът на действие още не е ясен.

##### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Много редки ( $< 0,01\%$ ): токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, обрив.

Често се съобщава за преходна и /или дозово свързана алопеция.

##### *Метаболитни и хранителни нарушения*





Много редки (< 0,01%): хипонатремия,  
Синдром на неподходяща секреция на АДХ (SIADH).

*Съдови нарушения*

**Васкулит.**

*Общи разстройства и нарушения в мястото на приложение*

Много редки (< 0,01%): не тежък периферен едем.

**Надаване на тегло.** Тъй като това е рисков фактор за синдром на поликистоза на яйчниците, това трябва да се следи внимателно (вж. Предпазни мерки).

*Нарушения на имунната система*

**Ангиоедем, Синдром на лекарствен раш с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), алергични реакции.**

*Хепатобилиарни нарушения*

Редки (> 0,01 и < 0,1%): **чернодробни увреждания (вж. раздел "Предупреждения")**.

*Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези*

**Аменорея и дисменорея.**

*Психиатрични нарушения*

**Обърканост.**

#### 4.9 Предозиране

##### Признаци и симптоми:

Признаците на остро масивно предозиране обикновено включват кома с мускулен хипотонус, хипорефлексия, миоза, нарушена дихателна функция, метаболитна ацидоза. Налице са смъртни случаи след масивно предозиране; въпреки това, обикновено следва благоприятен изход.

Симптомите обаче могат да варират и се съобщава за гърчове при много високи плазмени нива. Съобщава се за случаи на повишено интракраниално налягане свързани с мозъчен оток.

Овластяване:

Болничното лечение на предозирането трябва да бъде симптоматично: стомашният лаваж може да е от полза до 10-12 часа след поглъщане. Извършва се кардиореспираторно мониториране.

В няколко изолирани случаи успешно е използван налоксон. В случай на масивно предозиране, с успех са прилагани хемодиализа и хемоперфузия.

#### ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

##### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противоепилептични средства

АТС код N03A G01

Широкоспектърен противоепилептичен агент.

Валпроат упражнява ефектите си главно на ниво централна нервна система.

Фармакологичните изследвания върху животни демонстрираха, че Derakine Chrono 300 притежава противогърчови свойства при различни модели на експериментална епилепсия (генерализирани и парциални гърчове).

При хора, Derakine Chrono 300 също демонстрира противоепилептична активност при различни видове епилепсия.

Основният му механизъм на действие видимо е свързан с подсилване на ГАМК-ергичната активност.

##### 5.2 Фармакокинетични свойства

Натриевият валпроат се абсорбира бързо и пикови плазмени нива се постигат в рамките на 1-4 часа, и е стабилен в продължение на 4-14 часа. При перорален прием,



85-100% от дозата се абсорбира. Полуживотът при повечето пациенти е 8-20 часа, но в отделни случаи може да бъде значително по-дълъг. Нарушената бъбречна функция удължава полуживота. Плазменият полуживот може да се удължи до 60 часа при деца под 2 месеца, но при по-големи деца той е подобен на този при възрастни.

Взаимовръзката между дадената доза и ефекта, съответно между плазмената концентрация и ефекта, не са точно оценени. Steady state плазмена концентрация се достига в повечето случаи след 3-5 дни лечение. Ликворната концентрация достига приблизително 10% от плазмената концентрация. Натриевият валпроат се свързва с протеините в приблизително 90%. Високата степен на свързване с протеините може да предизвика риск от клинично значими взаимодействия с други противоепилептични лекарствени средства, особено phenytoin (вж. 4.5 "Лекарствени взаимодействия"). Задоволителен клиничен ефект обикновено се достига при концентрации между 300-700 µmol/l, но е необходимо да се вземе предвид цялостната клинична ситуация при пациента (вж. 4.2 "Дозировка и начин на приложение"). Натриевият валпроат се метаболизира във висока степен и се екскретира в урината под формата на конюгирани метаболити.

Derakine Chrono 300 има по-ниска  $C_{max}$  и е с по-малко флуктуации в плазмената концентрация през деня в сравнение с гастро-резистентните таблетки.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

## -6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Етил целулоза, хипромелоза, силициев диоксид, колоиден хидратиран, захарин натрий, полиакрилат, макрогол, талк, титанов диоксид.

### 6.2 Несъвместимости

Няма отношение .

### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранения

Да се съхранява на сухо място при температура под 25°C.

### 6.5 Естество и съдържание на опаковката

Кутия със 100 таблетки (пластмасови туби 2x50)

### 6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне

Няма специални указания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД  
1303 Софияр бул. Ал. Стамболийски 103 - България

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9900385

## 9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

15.12.1999 / 22.06. 2006

## ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2009

