

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ДЕРАКИНЕ 57,64 mg/ml syrup
ДЕПАКИН 57,64 mg/ml сироп

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Натриев валпроат (Sodium valproate) 5.764 g/100 ml (57,64 mg/ml)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

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; синдром на West

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

Обичайната дозировка за 24 часа е:

- кърмачета и деца: 30 mg на kg (за предпочитане е да се използва сироп или разтвор или гранулирана форма с удължено освобождаване).
- юноши и възрастни: от 20 до 30 mg/kg (за предпочитане е да се използват хроно хроно таблетки или гранулирани форми с удължено освобождаване)

Този лекарствен продукт се предписва в милиграми.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4324 / 24-02-09
Одобрено:	30 / 27.01.09



Шишето със сиропа се предоставя заедно със спринцовка за перорално приложение, която се вкарва в капачката на адаптера или мерителна лъжичка

Начин на приложение

Перорално приложение.

Пероралният разтвор трябва да се приема само с помощта на спринцовката за перорално приложение (бяло бутало) или мерителна лъжичка, които се намират в опаковката.

За предпочитане е дневната доза да се приема по време на хранене:

- в два приема за деца под 1 година
- в три приема за деца над 1 година

Начало на лечението

- Ако пациентът е бил лекуван вече с други антиепилептични продукти, включването на натриев валпроат трябва да стане постепенно, така че да се достигне оптимална дозировка за около две седмици и след това, ако е необходимо, да се редуцират съпътстващите терапии в зависимост от постигнатия контрол;
- Ако пациентът не приема други антиепилептични продукти, за предпочитане е дозата да се увеличава на всеки 2 или 3 дни, така че да се достигне оптимална дозировка за около една седмица.
- Ако е наложително, комбинирано лечение с друг антиепилептичен продукт се въвежда постепенно (Виж 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

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

- Данни за свръхчувствителност към натриев валпроат, дивалпроат, валпромид или към едно от помощните вещества на лекарствения продукт,
- остър хепатит,
- хроничен хепатит,
- лична или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено медикаментозно предизвикан,
- чернодробна порфирия,
- комбинация с мефлоквин (mefloquine).
- В комбинация с жълт кантарион

Обикновено, този лекарствен продукт не се препоръчва в комбинация с ламотрижин (lamotrigine).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Включването на антиепилептичен лекарствен продукт рядко може да доведе до развитие на нови видове епилептични припадъци при пациента, независимо спонтанните флукуации, наблюдавани при някои епилептични заболявания. Относно това, 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).

Предупреждения

Специални предупреждения

Въвеждането на антиепилептичен лекарствен продукт може рядко да доведе до появата на нови видове епилептични припадъци, независимо от наблюдаваните при някои епилептични състояния спонтанни флукуации. При валпроат, това включва промяна при едновременното лечение с антиепилептици или фармакокинетичните взаимодействия (виж Лекарствени и други форми на взаимодействие), токсичност (чернодробни увреждания или енцефалопатия (виж т. 4.4 и т. 4.8) или предозирание.

В организма лекарственият продукт се трансформира във валпроева киселина и не трябва да се прилага заедно с други лекарствени продукти със същия метаболизъм, за да се избегне предозирание с валпроева киселина (напр. 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 трансминази) налагат спиране на терапията с Депакин сироп. Като предпазна мярка, ако едновременно е налице прием на салцилати, 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 сироп 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 сироп да се предприеме 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 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, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

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 позадълбочени 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. При катаракта проследяването на плазмената концентрация може да е подвеждащо, дозата трябва да се коригира съобразно клиничното проследяване.



4. 5. Лекарствени и други взаимодействия Влияние на валпроат върху други лекарства

Невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини
Депакин сироп 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 сироп 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 сироп 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 сироп понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. Освен това, Депакин сироп 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 сироп**, понякога свързан с гърчове. Ако тези антибиотици трябва да се прилагат, препоръчително е стриктно следене на кръвните нива на **Депакин сироп**.

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 фатален изход за майката и нероденото дете.

- Рискове свързани с **Депакин сироп**

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 вътрематочната експонация на **Депакин сироп** 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.

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 възможностите свързани с репродуктивността със своите пациенти преди предписване на **Депакин сироп** за първи път или с жени вече лекувани с **Депакин сироп** и планиращи бременност.



Ако жена планира бременност, терапията с Депакин сироп трябва да се преоцени независимо от показанията. Ако показанията са биполярно разстройство, трябва да се обмисли прекратяване на профилактиката с Депакин сироп. Ако, при каквито и да е показания лечението с Депакин сироп се продължи по време на бременността, освен внимателната преценка на опасностите и ползите, се препоръчва

Депакин сироп 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 сироп, особено хематологичните нарушения. (Вж. Нежелани лекарствени реакции)

4.7 Ефекти 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 реакции

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 сърцето

хода на терапията, и намаляха при спиране на лечението или понижаване на дозата

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 хиперамиемия без промяна във функционалните чернодробни изследвания могат да възникнат често и не трябва да водят до прекратяване на лечението. Съобщава се също и за хиперамиемия свързана с неврологични симптоми. При подобни случаи трябва да се обмислят допълнителни изследвания (вж. Предпазни мерки). Когато Депакин сироп 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 не е изяснен.

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.

Наддаване 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

Ангиедем, Синдром на лекарствен обрив 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.

Овладяване:

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

Извършва се кардио-респираторно мониториране.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АНТИЕПИЛЕПТИЦИ
(АТС код : N03AG01)

Валпроатът проявява фармакологичните си ефекти главно върху централната нервна система.

Неговите антиконвулсивни свойства действат срещу различни видове гърчове при животните и припадъци при хората.

Експериментални и клинични проучвания на валпроата показват два типа механизми на антиконвулсивно действие:

Първият е пряк фармакологичен ефект, свързан с плазмените и мозъчните концентрации на валпроата.

Вторият очевидно е индиректен и най-вероятно е свързан с метаболитите на валпроата в мозъка, с изменение в невротрансмитерите или с директни мембранни ефекти. Най-разпространената хипотеза е свързана с гама-аминобутировата киселина (GABA), нивата на която се покачват след приложение на валпроат.

Валпроатът намалява продължителността на интермедиерната фаза на съня с едновременно удължаване на бавновълновия сън.

5.2 Фармакокинетични свойства

При проведените различни фармакокинетични проучвания на валпроат е било установено, че :

- бионаличността на натриев валпроат в кръвта след орален прием е приблизително 100%;
- обемът на разпределение е ограничен основно до кръвната циркуляция и обменящата се екстрацелуларна течност. Валпроатът преминава в значително количество в мозъчната течност и мозъка;



- плазменият полуживот е 15-17 часа;
 - терапевтичната ефективност изисква минимална серумна концентрация от 40-50 mg/l с широк диапазон между от 40-100 mg/l. Поддържането на нива над 200 mg/l налага редуциране на дозата;
 - постоянна плазмена концентрация се достига за 3-4 дни;
 - валпроатът се свързва във висока степен с плазмените протеини, което зависи от дозата и се стига до насищане;
 - натриевият валпроат се екскретира главно с урината след като се метаболизира чрез глюкуронизация и бета-оксидация;
 - молекулата на валпроата се диализира; хемодиализата, обаче, повлиява само свободната фракция на валпроата в кръвта (приблизително 10%).
- Валпроат не индуцира ензимите, участващи в метаболитната система на цитохром P450. Поради това, за разлика от повечето антиепилептици, той не ускорява собственото си разграждане, нито пък това на другите вещества, като естрогени, прогестогени и орални антикоагуланти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не се прилагат

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества :

метилпарахидроксибензоат, пропилпарахидроксибензоат, захароза, сорбитол, глицерол, аромат на череша, хлороводородна киселина, концентрирана или натриев хидроксид рН = 7,3- 7,7, пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Няма данни

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални мерки при съхранение

Да се използва до 1 месец след първо отваряне на бутилката.

Да се съхранява при температура под 25°C преди и след първо отваряне на бутилката.

6.5 Вид и състав на контейнера

150 ml стъклен тъмен флакон с бяла пластмасова капачка, защитена от деца.

6.6 Специални мерки при изхвърляне

За да отворите шишето, натиснете надолу и завъртете предпазната капачка. Шишето трябва да се затваря след всяка употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи- Авентис България ЕООД

1303 София, бул. Ал. Стамболийски 103- България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010272



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

06.03.2001/ 22.06.06

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2009

