

Кратка характеристика на продукта

ОДОБРЕН
ДАТА R-3614/10-06-08

1 Наименование на лекарствения продукт

DEPAKINE CHRONOSPHERE 250 mg modified – release granules

ДЕПАКИН ХРОНОСФЕРИ 250 mg гранули с изменено освобождаване

2 Качествен и количествен състав

Sodium valproate (натриев валпроат)	250,00 mg
под формата на sodium valproate (натриев валпроат)	166,76 mg
и valproic acid (валпроева киселина)	72,61 mg
за 1 саше	

За помощните вещества: вж. Раздел 6.1.

3 Лекарствена форма

Гранули с изменено освобождаване в саше.

4 Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

При възрастни:

Под формата на монотерапия или в комбинация с друга противоепилептична терапия:

лечение на генерализирана епилепсия: клонични гърчове, тонични гърчове, тонично-клонични гърчове, абсанси, миоклонични или атонични гърчове и синдром на Lennox-Gastaut.

лечение на парциална епилепсия: парциални гърчове с или без вторична генерализация.

При деца:

Под формата на монотерапия или в комбинация с друга противоепилептична терапия:

лечение на генерализирана епилепсия: клонични гърчове, тонични гърчове, тонично-клонични гърчове, абсанси, миоклонични или атонични гърчове и синдром на Lennox-Gastaut.

лечение на парциална епилепсия: парциални гърчове с или без вторична генерализация.



При деца:

предотвратяване на фебрилни гърчове при висока температура, когато се прецени, че подобна профилактика е необходима, или ако са налице рискови фактори за рецидивирание.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Депакин хроносфери е лекарствена форма, която е особено подходяща за употреба при деца (когато те са в състояние да поглъщат меки храни), или при възрастни с гълтателни нарушения.

Депакин хроносфери е форма с удължено освобождаване на DEPAKINE, която снижава пиковите плазмени концентрации и осигурява по-постоянни плазмени нива в денонощието.

Дозировка

Първоначалната дневна доза обикновено е 10-15 mg/kg, след което дозите се повишават до оптималната доза (вж. „Терапевтични препоръки”).

Средната доза е 20 до 30 mg/kg дневно. Ако обаче гърчовете не бъдат овладени с тази доза, тя може да бъде увеличена, а пациентите трябва да се поставят под стриктно наблюдение.

При бебета и деца, обичайната доза е 30 mg/kg дневно.

При възрастни, обичайната доза е 20 до 30 mg/kg дневно.

При лица в напреднала възраст, дозата трябва да се определи спрямо овладяването на гърчовете.

Дневната доза трябва да се определя като функция от възрастта и телесното тегло; трябва обаче, да се вземат предвид широките вариации в повлияването от валпроатите при различните индивиди.

Взаимовръзката между дневната доза, серумните нива и терапевтичният ефект не е ясно определена: дозата се определя най-вече въз основа на клиничното повлияване. Когато не се постигне овладяване на гърчовете, или когато се подозират нежелани реакции, в рамките на клиничното проследяване трябва да се обмисли въпроса за определяне на плазмените нива на валпроевата киселина. Степента на терапевтична ефективност обикновено е между 40 и 100 mg/l (300 до 700 $\mu\text{mol/l}$).

Начин на приложение

Перорално.

За приложение само при бебета и деца.



Дневната доза трябва да се приложи на 1 до 2 приема, за предпочитане по време на хранене.

Прилагането на дозата под формата на еднократен прием е възможно в случай на добре овладяна епилепсия.

Депакин хроносфери трябва да се прилага след изсипване в мека храна или напитка, студена или със стайна температура (кисело мляко, портокалов сок, плодово пюре и т.н.).

Депакин хроносфери не трябва да се прилага с горещи храни или напитки (супа, кафе, чай и т.н.).

Депакин хроносфери не трябва да се поставя в бебешко шише с биберон, тъй като гранулите могат да запушат отвора на биберона.

Когато Депакин хроносфери се приема с течности, препоръчително е чашата да се изплакне с малко вода и водата да се изпие, тъй като гранулите могат да залепнат по стъклото.

Сместа трябва да се поглъща направо, без сдъвкване. Тя не трябва да се съхранява за по-нататъшна употреба.

За целите на процеса на удължено освобождаване и поради природата на помощните вещества в лекарствената форма, свързващото вещество на гранулите не се абсорбира от храносмилателната система; то се елиминира чрез изпражненията след като се освободят лекарствените вещества.

Терапевтични препоръки

За пациенти, при които е постигнато оптимално овладяване чрез форма на DEPAKINE с бързо действие или такава с удължено освобождаване, е препоръчително дневната доза да се поддържа чрез заместване с Депакин хроносфери.

Ако пациентът вече се лекува и приема други противоепилептични средства, включете Депакин хроносфери постепенно, като достигнете оптималната доза за около 2 седмици, след което при необходимост въз основа на постигнатото овладяване, съпътстващото лечение се намалява.

Ако пациентът не приема други противоепилептични средства, за предпочитане е дозата да се увеличава на последователни етапи от по 2 или 3 дни, с оглед да се достигне оптимална доза за около една седмица.

При необходимост, комбинирането с други противоепилептични средства трябва да се прави постепенно (вж. Раздел 4.5 „Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие”).



4.3 Противопоказания

Данни за свръхчувствителност спрямо валпроат, дивалпроат, валпромид, или някое от помощните вещества.

Остър хепатит.

Хроничен хепатит.

Лична или фамилна анамнеза за тежък хепатит, и специално свързан с медикаменти.

Чернодробна порфирия.

Комбинация с mefloquine.

В общия случай, това лекарство не се препоръчва в комбинация с lamotrigine.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

В редки случаи, включването на противоепилептичен препарат може да бъде последвано от повторна поява на гърчовете или начало на нов за пациента тип гърчове, независимо от спонтанните флуктуации наблюдавани при някои видове епилепсия. В случая с валпроата, това се дължи основно на промяната в съпътстващото противоепилептично лечение или на фармакокинетично взаимодействие (вж. Раздел 4.5 „Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие“), интоксикация (чернодробно заболяване или енцефалопатия (вж. Раздели 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“ и 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“)) или предозиране.

Тъй като това лекарство се метаболизира до валпроева киселина, то не трябва да се съчетава с други лекарства, които претърпяват същите промени, с оглед да се избегне предозирането с валпроевата киселина (напр. дивалпроат, валпромид).

Чернодробни заболявания:

Условия на възникване

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално.

Бebetата и деца под 3 годишна възраст с тежки припадъци и по-специално с епилепсия свързана с мозъчно увреждане, умствено изоставане и/или генетично метаболитно или дегенеративно заболяване са изложени на най-висок риск.



След 3-годишна възраст честотата на възникване спада значително и постепенно намалява с възрастта.

В повечето случаи, подобни чернодробни увреждания се наблюдават в първите 6 месеца от лечението, обикновено между втората и дванадесетата седмица и основно в хода на комбинирано противоепилептично лечение.

Симптоматология

Ранната диагностика се основава на клиничните симптоми. По-специално, трябва да се имат предвид два типа признаци, които предшестват жълтеницата, особено при рисковите пациенти (вж. „Условия на възникване” първо, неспецифични системни признаци, в общия случай с внезапно начало, като астения, загуба на апетит, отпадналост, сънливост, понякога придружени от многократно повръщане и коремни болки, и второ, повторно възникване на епилептичните гърчове въпреки факта, че лечението се прилага правилно.

Препоръчително е пациентите, или ако се касае за деца, семействата им, да бъдат предупредени незабавно да се обърнат към лекар при възникване на подобни симптоми. В допълнение към клиничния преглед, лекарят трябва незабавно да извърши функционални чернодробни изследвания.

Откриване

В хода на първите 6 месеца от лечението, чернодробната функция трябва да се проследява периодично. Изследванията отразяващи белтъчния синтез и по-конкретно, PR (протромбиново време) са най-подходящите конвенционални изследвания. Потвърждението на патологично ниско протромбиново време, особено ако е придружено от друга патологична лабораторна находка (значително снижение на фибриногена и коагулационните фактори, повишен билирубин, повишени нива на трансаминазите – вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”), трябва да доведат до прекратяване на лечението с натриев валпроат (и като предпазна мярка, и на лечението със салицилати ако са предписани съвместно, тъй като преминават по същия път на метаболизиране).

Панкреатит:

В отделни случаи са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално. Тези случаи могат да възникнат независимо от възрастта или продължителността на лечение, като малките деца са в най- висок риск.



Панкреатит с неблагоприятен изход се наблюдава най-вече при малки деца или при пациенти с тежка епилепсия, мозъчни травми или при пациенти на лечение с няколко противоепилептични лекарства.

Бъбречната недостатъчност с панкреатит увеличава риска от фатален изход.

Специални предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечението, се изследва функцията на черния дроб (вж. Раздел 4.3 „Противопоказания“), след което чернодробната функция се проследява периодично през първите 6 месеца, особено при рисковите пациенти (вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“).

Трябва да се подчертае, че както и при повечето противоепилептични средства, е възможно да се отбележат изолирани и преходни умерени повишения в нивата на трансаминазите без клинични признаци, особено в началото на лечението.

В подобни случаи, препоръчително е да се извършат пълни лабораторни изследвания (по-специално, протромбиново време), при необходимост дозата да се коригира, и изследванията се повторят въз основа на променените лабораторни показатели.

При деца на възраст под 3 години, е препоръчително натриевият валпроат да се използва само като самостоятелно лечение, след преценка на терапевтичната полза спрямо риска от чернодробно заболяване при пациентите от тази категория (вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“).

Хематологично изследване (пълна кръвна картина включително тромбоцити, време на кръвене и коагулационен статус) се препоръчва да се извърши преди лечението, а също и преди каквато и да е хирургична интервенция, както и в случай на хематоми или спонтанно кръвене (вж. Раздел 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“).

При деца да се избягва едновременното предписване на салицилови производни, поради опасност от хепатотоксичност и риск от хеморагии (вж. „Специални предупреждения“).

При пациенти с бъбречна недостатъчност, трябва да се вземат предвид повишените серумни концентрации на циркулиращата форма на валпроевата киселина, като дозата трябва съответно да се намали.

В случай на остра коремна болка, а също и в случай на гастро-интестинални симптоми като гадене, повръщане и/или загуба на апетит, трябва да се осмисли диагнозата панкреатит, и в случай на увеличени панкреатични ензими.



лечението трябва да се прекрати и да се предприемат необходимите алтернативни терапевтични мерки.

Това лекарство не се препоръчва при пациенти с дефицит на ензимите от урейния цикъл. При такива пациенти са описани няколко случая на хиперамониемия свързана със ступор и кома.

При деца с данни за неизяснени хепато-гастро-интестинални нарушения (загуба на апетит, повръщане, цитолитични епизоди), епизоди на летаргия или кома, умствено изоставане, или в случай на фамилна анамнеза за неонатална или детска смърт, преди лечение с валпроат трябва да се извършат метаболитни изследвания, и по-специално изследване на амониемията на гладно и постпрандиално.

Въпреки че е доказано, че това лекарство предизвиква имунологична симптоматика само в изключително редки случаи, съотношението риск/полза трябва внимателно да се прецени при пациенти със системен lupus erythematosus.

При започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за опасността от повишаване на телесното тегло, както и за подходящи мерки (пазене на диета), които трябва да се предприемат с цел намаляване до минимум увеличаването на теглото.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба на проконвулсивни лекарства или на такива понижаващи епилептичния праг, трябва да се вземе предвид, като може да е неепрепоръчителна в зависимост от тежестта на риска. Подобни лекарства включват по-специално, повечето антидепресанти (имипрамини, селективни инхибитори на обратната резорбция на серотонин), невролептици (фенотиазини и бутирофенони), mefloquine (вж. по-долу), bupropion, tramadol.

Противопоказана комбинация
+ Mefloquine

При пациенти с епилепсия, риск от отключване на епилептични гърчове вследствие ускорен метаболизъм на валпоевата киселина и конвулсивен ефект на mefloquine.

Неепрепоръчителна комбинация
+ Lamotrigine



Повишен риск от тежки кожни реакции (болест на Lyell).

Също така, повишени плазмени концентрации на lamotrigine (снижаване на чернодробния метаболизъм предизвикано от валпроата).

Ако се окаже, че тази комбинация е необходима, трябва да се извършва стриктно клинично проследяване.

Комбинации изискващи предпазни мерки при употреба

+ Carbamazepine

Повишени плазмени концентрации на активния метаболит на carbamazepine със симптоми на предозиране. освен това, снижение на плазмените концентрации на валпроевата киселина, вследствие повишаване на чернодробния ѝ метаболизъм предизвикано от carbamazepine.

Необходимо е клинично проследяване, изследване на плазмените нива и корекция на дозите и за двете противоепилептични средства.

+ **Карбапенеми, монобактами:** меропенем, ранипенем, по екстраполация aztreonam, imipenem.

При пациенти с епилепсия, риск от отключване на пристъпи от гърчове вследствие понижаване плазмените концентрации на валпроевата киселина.

Необходимо е клинично проследяване, изследване на плазмените нива и при необходимост, корекция на дозата на валпроата по време на лечението с противоифекциозното средство и след спирането му.

+ Felbamate

Повишени серумни концентрации на валпроевата киселина с риск от предозиране. Необходимо е клинично и лабораторно проследяване и, при нужда, корекция на дозата на валпроата по време на лечението с felbamate и след спирането му.

+ Phenobarbital, primidone

Повишени плазмени концентрации на phenobarbital или primidone с признаци на предозиране, обикновено при деца. Освен това, намалени плазмени концентрации на валпроевата киселина поради усилване на чернодробния ѝ метаболизъм предизвикано от phenobarbital или primidone.

Необходимо е клинично проследяване през първите 2 седмици от комбинацията и незабавно намаляване дозите на phenobarbital или primidone ако възникнат



каквито и да било симптоми на седация; по-конкретно, следете плазмените концентрации на двете противоепилептични средства.

+ Phenytoin

Варии в плазмените концентрации на phenytoin. Освен това, риск от снижения в плазмените концентрации на валпроевата киселина вследствие усиление на чернодробния ѝ метаболизъм предизвикано от phenytoin.

Необходимо е клинично проследяване, изследване на плазмените нива и при необходимост, корекция на дозите и за двете противоепилептични средства.

+ Topiramate

Риск от отключване на хиперамониемия или енцефалопатия, която по принцип се свързва с валпроата, когато последният се прилага заедно с topiramate.

Необходимо е усилено клинично и лабораторно проследяване в началото на лечението и в случай на предупредителни симптоми.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

+ Nimodipine (перорално и, по екстраполация инжекционно)

Усилен хипотензивен ефект на nimodipine вследствие увеличаване на плазмените му концентрации (снижаване на метаболизма му, предизвикано от валпроата).

Други форми на взаимодействие

+ Перорални контрацептиви

Поради отсъствието на ензимен индуциращ ефект, валпроатът няма неблагоприятно влияние върху ефективността на естроген-прогестероните при жените с хормонална контрацепция.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

1- Риск свързан с епилепсията и противоепилептичните средства:

За противоепилептичните средства като цяло беше установено, че общата честота на малформации в поколението на лекувани жени с епилепсия е 2 до 3 пъти по-висока от тази (приблизително 3%) на общата популация. Въпреки че при множествена терапия се наблюдава увеличение в броя на децата с малформации, съответните роли на лечението и на самото заболяване не са точно установени.



Най-честите малформации са незатваряне на небцето и сърдечно-съдови малформации.

Рязкото спиране на противоепилептичното лечение трябва да се избягва, тъй като това може да предизвика у пациента отключване на гърчове, които биха могли да навредят както на майката, така и на плода.

2- Риск от малформации свързани с валпроата

Опитите върху животни показват тератогенен ефект при мишки, плъхове и зайци.

При хора изглежда, че валпроатът предизвиква главно дефекти в затварянето на нервната тръба: миеломенингоцеле, спина бифида, и пр., малформации, при които е възможна антенатална диагноза.

Честотата на този ефект е 1 до 2%.

Съобщава се за няколко случая на лицев дисморфизъм и аномалии на крайниците (по-специално редукционни аномалии).

До настоящия момент, честотата на тези ефекти не е точно установена.

Имайки предвид тази информация:

При жени с епилепсия лекувани с валпроат, не е оправдано да се препоръчва въздържане от зачеване.

Ако се планира бременност, показанията за противоепилептичното лечение трябва отново да се преоценят.

По време на бременност, ефективното противоепилептично лечение с валпроат не трябва да се прекратява. За предпочитане е монотерапията. Трябва да се прилага минималната ефективна дневна доза, която трябва да се раздели на няколко приема.

До този момент не е доказано профилактичното действие на фолиевата киселина върху аномалиите на невроналната тръба при бременни жени с епилепсия.

Следователно, при всички случаи на експозиция по време на първия месец от бременността, трябва да се извършва антенатално проследяване на невроналната тръба, независимо дали пациентката е получавала фолиева киселина или не.

3- При новородени

Противоепилептичните средства могат да предизвикат хеморагичен синдром у новородени. Този хеморагичен синдром вероятно не е свързан с дефицит на витамин К в случая с валпроатите.

Изследвайте майката преди раждането за брой на тромбоцитите, фибриноген и коагулационен статус (Активирано Парциално Тромбопластиново Време, АРТТ). Нормалните резултати при майката не означават, че вероятността



аномалии в хемостазата на новороденото може да се елиминира. Поради това, при раждането изследвайте фибриноген, АРТТ и брой на тромбоцити на плода. Травматичното раждане може да повиши риска от кръвоизлив.

Кърмене

Валпроатите преминават слабо в майчината кърма. До настоящия момент е описан само един случай на тромбопения при 3-месечно бебе регресирала след прекратяване на кърменето. Освен това, нито литературата относно редуцираните проучвани популации, нито клиничният опит, са показали никакви други нежелани реакции при кърмени деца. Ето защо, кърменето може да влезе в съображение по време на приемането на това лекарствено средство под формата на монотерапия, като се има предвид профила на нежеланите му реакции (по-специално кръвни и чернодробни нарушения).

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се обърне специално внимание на шофьорите и работещите с машини за опасността от сънливост, особено в случаите на множествена противогърчова терапия, или едновременно приложение на други лекарства, които засилват сънливостта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за изключително редки случаи на панкреатит, налагащ ранно прекратяване на лечението. Понякога панкреатитът може да бъде с фатален изход (вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

Чернодробни заболявания (вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

Риск от тератогенност (вж. Раздел „Бременност и кърмене”).

В редки случаи се съобщава за обратим Паркинсонов синдром.

Описани са много редки случаи на когнитивни разстройства с прогресиращ ход (нарушения в паметта или вниманието, обърканост, дезориентация), които могат да достигнат до пълна деменция, обратими няколко седмици до няколко месеца след прекратяване на лечението.

Обърканост или гърчове: При валпроатите са наблюдавани няколко случая на ступор или летаргия, понякога водещи до преходна кома (енцефалопатия), или



изолирани, или свързани с парадоксална повтораемост на гърчовете, които отзвучават след прекратяване на лечението или намаляване на дозата. Тези състояния обикновено възникват в хода на множествена терапия (по-специално phenobarbital), или след рязко увеличаване дозата на валпроата.

Някои индивиди могат да получат стомашно-чревни разстройства в началото на лечението (гадене, повръщане, болки в стомаха, диария), които в общия случай изчезват след няколко дни без да се прекратява лечението.

Често се наблюдава изолирана и умерена хиперамониемия без промени във функционалните чернодробни изследвания, особено в случаи на множествена терапия, която не трябва да води до прекратяване на лечението.

Съобщава се също обаче, и за случаи на хиперамониемия с неврологична симптоматика (която може да прогресира дори до кома), което налага допълнителни изследвания (вж. Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“).

Съобщава се за преходни и/или дозозависими нежелани лекарствени реакции: опадване на коса, фин позиционен тремор и сънливост.

Съобщава се и за главоболие.

Съобщава се за случаи на дозозависима тромбоцитопения, която по принцип се открива системно и без никакви клинични отражения.

В случаи на безсимптомна тромбоцитопения, ако нивото на тромбоцитите и овладяването на епилепсията позволяват, простото намаляване на дозата на това лекарство обикновено води до изчезване на тромбоцитопенията.

Съобщава се за случаи на намален фибриноген или удължаване на времето на кръвене, по принцип без клинични отражения, особено при високи дози.

Валпроатите проявяват инхибиращ ефект върху втората фаза на тромбоцитната агрегация. По-рядко се съобщава за случаи на анемия, макроцитоза, левкопения и, в изключителни случаи, панцитопения.

Наблюдавани са кожни реакции като екзантемни обриви. Съобщава се също и за изключително редки случаи на болестта на Lyell, синдром на Stevens-Johnson и полиморфен еритем.

В изключително редки случаи се съобщава за чернодробни увреждания.

В изключително редки случаи се съобщава за обратими или необратими ушни увреждания.

Съобщава се за много редки случаи на не тежък периферен едем.

Наблюдавани са случаи на повишаване на телесното тегло. Тъй като повишаването на телесното тегло се явява рисков фактор за поликистозен овариален синдром, теглото на пациентите трябва да се следи внимателно.



Раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”)

Съобщава се също и за аменорея и нередовност на менструалния цикъл.

4.9 Предозиране

Клиничната картина на остро отравяне обикновено включва седационна кома, която би могла да бъде с различна дълбочина, мускулна хипотония, хипорефлексия, миоза, подтиснато автономно дишане.

Описани са няколко случая на повишено вътречерепно налягане свързано с мозъчен оток.

Мерките, които трябва да се предприемат в болнична обстановка са: при показания – стомашна промивка, поддържане на ефективна диуреза, кардиореспираторно мониториране. При много тежки случаи, при необходимост може да се извърши екстраенално пречистване.

По принцип, прогнозата на подобни отравяния е благоприятна. Съобщава се, обаче, за няколко смъртни случая.

5 Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

ПРОТИВОЕПИЛЕПТИЧНИ СРЕДСТВА

АТС код: N03AG01

Валпроатите упражняват фармакологичните си ефекти предимно върху централната нервна система.

Тези противогърчови свойства се упражняват върху множество различни видове гърчови пристъпи при животни и епилепсия при хора.

Експерименталните и клиничните проучвания върху валпроатите насочват към два типа противогърчово действие.

Първият е директен фармакологичен ефект, свързан с валпроатната концентрация в плазмата и мозъка.

Вторият явно е непряк и вероятно е свързан с метаболитите на валпроата, които остават в мозъка, или с модификации в невротрансмитерите или директни мембранни ефекти. Най-широко разпространената хипотеза е, че нивата на гама-аминомаслената киселина (GABA) се повишават след прилагането на валпроат.

Валпроатите снижават продължителността на интермедиерната сънна фаза и съпътстващо удължаване на бавния сън.



5.2 Фармакокинетични свойства

Различни фармакокинетични проучвания проведени върху валпроатите показват, че:

Бионаличността на валпроатите в кръвта след перорално приложение е близо 100%.

Обемът на разпределение се ограничава главно до кръвта и бързо обменящите се извънклетъчни течности. Валпроатите циркулират в цереброспиналната течност и мозъка. Концентрациите на валпроатите в цереброспиналната течност са сходни с тези в свободната плазмена фракция.

Времето на полуживот е 15 до 17 часа.

Терапевтичната ефективност изисква минимална серумна концентрация 40 до 50 mg/l, при широк диапазон от 40 до 100 mg/l. Нивата, задържащи се над 200 mg/l налагат редукция на дозата.

Steady-state плазмена концентрация се достига за 3 до 4 дни.

Валпроатите имат много висока степен на свързване с белтъците. Тя е дозозависима и подлежаща на насищане.

Валпроатите се екскретират главно чрез урината след метаболизиране чрез глюкуро-конюгация и бета-окисление.

Валпроатната молекула може да се диализира, но хемодиализата засяга само свободната кръвна фракция на валпроата (приблизително 10%).

Валпроатите не индуцират ензимите участващи в метаболитната система на цитохром P450; поради това, за разлика от мнозинството други противоепилептични средства, не ускоряват собственото си разграждане или това на други вещества, като естропрогестагени и антивитамины К.

В сравнение с бързо освобождаващите се форми на валпроат, в еквивалентна доза Депакин хроносфери се характеризира с:

удължена абсорбция,

сходна бионаличност,

пикови плазмени нива се достигат приблизително 7 часа след прилагане,

пиковите общи и свободни плазмени нива (C_{max}) са по-ниски (C_{max} се снижава с около 25%, но има относително стабилно плато между четвъртия и

четиринадесетия час след приемане); това изглаждане на пиковите позволява да

се постигнат валпроинови плазмени концентрации, които са по-равномерни и

по-хомогенно разпределени в течение на денонощието: след двукратен прием за

деня на същата доза, амплитудата на плазмените флукуации се намалява за

половина,



взаимозависимост между дозата и плазмената концентрация (обща и свободна), която по-линейна.

Фармакокинетичният профил не се променя от приема на храна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни.

6 Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Парафин, твърд; глицеролов дибехенат; силициев диоксид, колоиден хидратиран.

6.2 Несъвместимости

Няма отношение.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да е защитен от влага.

Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява.

6.5 Естество и съдържание на опаковката

Гранули в сашета (хартия/алуминий/композитен колофонов йономер); кутии с по 30 или 50 броя.

6.6 Указания за употреба, работа и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Санофи-Авентис България ЕООД

1303 София, бул. Ал.Стамболийски 103-България

8. Регистрационен № в регистъра

20060295



**9. Дата на издаване на първото разрешение /подновяване
на разрешението/**

20 06 2006

10. Дата на последна редакцията на текста

Май 2009

