

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изиска да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Депакин Хроно 300 mg таблетки с удължено освобождаване  
Depakine Chrono 300 mg prolonged release tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 199,8 mg натриев валпроат (sodium valproate) и 87 mg валпроева киселина (valproic acid), отговарящи на 300 mg натриев валпроат (sodium valproate) за таблетка.

Помощно вещество с известно действие: натрий 28,31 mg/таблетка (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с удължено освобождаване.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### 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.

##### Биполярно разстройство

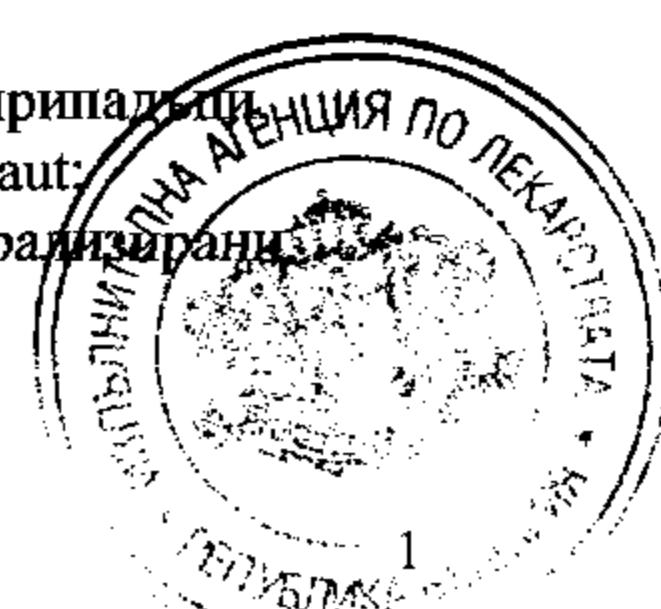
Лечение на маниен епизод при биполярно разстройство, когато литий е противопоказан или не се толерира. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се обмисли при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остра мания.

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № .....	9900385
Разрешение №	BG/MA/MP - 62735-6, 13-06-2023
Одобрение № .....	/



#### **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 40-100 mg/l (300 - 700  $\mu$ mol/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 противоепилептично лечение, за предпочтение е дозата да се повишава постепенно на интервали от по 2-3 дни до достигане на оптималната доза.

При прехвърляне от лечение с друг лекарствен продукт, или алтернативно, когато се включва като допълнителна медикация към предходно лечение, замяната с Депакин Хроно 300 mg трябва да се прави постепенно така, че оптималната доза да бъде достигната едновременно с намаляването и спирането на другия лекарствен продукт. При прехвърляне от конвенционални таблетки Депакин към Депакин Хроно 300 mg, дневната доза трябва да се запази.

При необходимост, прибавянето на друго противоепилептично 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.

#### **Маниен епизод при биполярно разстройство**

##### **При възрастни:**

Дневната доза трябва да бъде установена и контролирана индивидуално от лекуващия лекар. Препоръчената начална дневна доза е 750 mg. Освен това в клинични изпитвания начална доза от 20 mg валпроат/kg телесно тегло също показва приемлив профил на безопасност. Формите с удължено освобождаване могат да бъдат прилагани веднъж или два пъти дневно. Дозата трябва да бъде увеличена колкото е възможно по-бързо, за да се постигне най-ниската терапевтична доза, която води до желания клиничен ефект. Дневната доза трябва да бъде адаптирана спрямо клиничния отговор, за да се определи най-ниската ефективна доза за индивидуалния пациент. Средната дневна доза обикновено варира между 1 000 и 2 000 mg валпроат. Пациенти, които получават дневни дози по-високи от 45 mg/kg телесно тегло дневно, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Продължаването на лечението за манийни епизоди при биполярно разстройство трябва да бъде адаптирано индивидуално, като се използва най-ниската ефективна доза.

#### **Специални популации**

##### **Деца**

##### **Епилепсия**

От пероралните лекарствени форми, следните лекарствени форми са по-подходящи за прилагане при деца на възраст под 11 години (сироп, перорален разтвор и гранули).

#### **При пациенти с бъбречна недостатъчност**

При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата или увеличаване на дозата при пациенти на хемодиализа. Натриев валпроат/валпроева киселина се отделя при диализа (вж. точка 4.9). Дозировката трябва да се променя според клиничното проследяване на пациента (вж. точка 4.4).



## **Биполярно разстройство**

### *При деца и юноши*

Ефикасността на Депакин Хроно 300 mg за лечение на манийни епизоди при биполярно разстройство не са били оценявани при пациенти на възраст под 18 години. За информация свързана с безопасността при деца вижте точка 4.8.

### Деца от женски пол и жени с детероден потенциал

Лечението с валпроат трябва да се започне и наблюдава от специалист с опит в лечението на епилепсия или биполярно разстройство. Валпроат не трябва да се използва при деца от женски пол и жени с детероден потенциал, освен когато другите лечения са неефективни или не се понасят добре (вж. точки 4.4 и 4.6).

Ползата и рисъкът трябва внимателно да се оценяват при рутинните прегледи на лечението. Валпроат се предписва и отпуска в съответствие с Програмата за предпазване от бременност при употреба на валпроат (вж. точки 4.3 и 4.4).

За предпочтение е валпроат да се предписва като монотерапия с най-ниската ефективна доза, ако е възможно, като лекарствена форма с удължено освобождаване, за да се предотвратят високи пикови плазмени концентрации. Дневната доза трябва да бъде разделена най-малко на две единични дози (вж. точка 4.6).

След освобождаването на активното вещество, в хода на процеса на забавено освобождаване и в следствие от природата на помощните вещества в състава му, инертният матрикс не се абсорбира от храносмилателния тракт, а се елиминира с изпражненията.

### **4.3 Противопоказания**

Депакин Хроно 300 mg е противопоказан при следните ситуации:

- Свръхчувствителност към натриев валпроат или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остър хепатит или хроничен хепатит.
- Лична или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено свързан с лекарства.
- Чернодробна порфирия.
- Валпроат е противопоказан при пациенти с митохондриални нарушения, причинени от мутации в ядрения ген, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher, както и при деца под двегодишна възраст, за които се смята, че имат нарушение, свързано с POLG гена (вж. точка 4.4).
- Пациенти с известни нарушения в урейния цикъл (вж. точка 4.4).
- Пациенти с некоригиран системен първичен карнитинов дефицит (вж. точка 4.4).  
Пациенти с риск от хипокарнитинемия).

### Лечение на епилепсия

- по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).

### Лечение на биполярно разстройство:

- по време на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).

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

#### **Момичета/Девойки/Жени с детероден потенциал/Бременност:**

Депакин Хроно 300 mg не трябва да се използва при момичета, девойки, при жени с детероден потенциал или бременни жени, освен в случай, когато алтернативните лечения са неефективни или не се понасят поради висок тератогенен потенциал и повишен рисък от сериозни нарушения в развитието на бебета изложени вътреутробно на валпроат. Ползата и рисъкът трябва внимателно да се оценят по време на рутинни прегледи, през пубертета и



спешно когато жена с детероден потенциал, лекувана с Депакин Хроно 300 mg планира бременност или предстои бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и да бъдат информирани за рисковете свързани с употребата на Депакин Хроно 300 mg по време на бременност (вж. точка 4.6).

Лекарят трябва да гарантира, че на пациентката е предоставена пълна информация за рисковете, както и съответни материали, като брошура за пациента, за да подпомогне разбирането ѝ относно рисковете.

Медицинският специалист трябва да е убеден, че пациентката разбира:

- Естеството и тежестта на рисковете при експозиция по време на бременност, по-специално за тератогенни рискове и нарушения в развитието.
- Необходимостта от ефективна контрацепция.
- Необходимостта от редовен преглед и оценка на лечението.
- Необходимостта от спешна консултация, ако планира бременност или е възможна бременност.

#### **Програма за предпазване от бременност**

Валпроат има висок тератогенен потенциал и децата, с експозиция *in utero* на валпроат са с висок риск от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система (вж. точка 4.6).

Депакин Хроно 300 mg е противопоказан при следните ситуации:

#### **Лечение на епилепсия**

- по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### **Лечение на биполярно разстройство**

- по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).
- при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предпазване от бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### **Условия на Програмата за предпазване от бременност**

Предписващият лекар трябва да гарантира, че

- индивидуалните обстоятелства трябва да бъдат оценявани във всеки отделен случай, като пациентката бъде включена в дискусията, за да се гарантира ангажираността ѝ, да се обсъдят терапевтичните възможности и да се гарантира нейното разбиране на рисковете и необходимите мерки за свеждане на рисковете до минимум;
- потенциалът за настъпване на бременност е оценен при всички пациентки от женски пол;
- пациентката е разбрала и приела рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция *in utero* на валпроат;
- пациентката разбира необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението и по време на лечението, както е необходимо;
- пациентката е консултирана по отношение на контрацепцията и е в състояние да се съобрази с необходимостта от използване на ефективна контрацепция (за допълнителни подробности, моля вижте подточка „контрацепция“ на това предупреждение в картотека), без прекъсване по време на целия период на лечение с валпроат;
- пациентката разбира необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство;
- пациентката разбира необходимостта да се консултира със своя лекар веднага, щом планира бременност, за да се осигури своевременно обсъждане и преминаване към



- алтернативни възможности за лечение преди зачеването и преди да се прекрати контрацепцията;
- пациентката разбира необходимостта от спешна консултация със своя лекар в случай на бременност;
  - пациентката е получила Ръководство за пациента;
  - пациентката потвърждава, че е разбрала опасностите и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на валпроат (Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска).

Тези условия се отнасят и за жени, които понастоящем не са сексуално активни, освен когато предписващият лекар смята, че съществуват убедителни причини да се посочи, че няма риск от настъпване на бременност.

#### Деца от женски пол

- Предписващите лекари трябва да са сигурни, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол разбират необходимостта да се свържат със специалист веднага след като детето от женски пол, което приема валпроат, получи менархе.
- Предписващият лекар трябва да гарантира, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол, които са получили менархе, са получили подробна информация за рисковете от вродени малформации и изоставане в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата с експозиция *in utero* на валпроат.
- При пациентки, които са получили менархе, предписващият лекар трябва да преоценява ежегодно нуждата от терапия с валпроат и да обмисли алтернативни възможности за лечение. Ако валпроат е единственото подходящо лечение, трябва да се обсъди необходимостта от използване на ефективна контрацепция и всички други условия на Програмата за предпазване от бременност. Специалистът трябва да положи всички усилия детето от женски пол да премине на алтернативно лечение, преди да е навършило пълнолетие.

#### Тест за бременност

Преди началото на лечението с валпроат трябва да се изключи бременност. Не трябва да се започва лечение с валпроат при жени с детероден потенциал без отрицателен резултат от тест за бременност (кръвен тест за бременност), потвърден от лекар, за да се изключи нежеланата употреба по време на бременност.

#### Контрацепция

Жените с детероден потенциал, на които е предписан валпроат, трябва да използват ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат. На тези пациентки трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно предпазването от бременност и трябва да бъдат насочени за съвет относно контрацепция, ако не използват ефективна контрацепция. Трябва да се използва най-малко един ефективен метод за контрацепция (за предпочитане независима от потребителя форма, като например вътрешна спирала или имплантат), или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Индивидуалните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метод на контрацепция, като пациентката трябва да се включи в обсъждането, за да се гарантира нейната ангажираност и спазването на избраните мерки. Даже да има аменорея, тя трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

#### Средства съдържащи естроген

Едновременната употреба на средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви, би могла да намали ефикасността на валпроат (вж. точка 4.5). Предписващите лечение трябва да проследяват клиничния отговор (контрол на припадъците и контрол на настроението), когато започват или прекъсват приема на продукти, съдържащи естроген.

От друга страна валпроат не намалява ефикасността на хормоналните контрацептиви



### Годишен преглед на лечението от медицински специалист

Специалистът трябва поне веднъж годишно да преценява дали валпроат е най подходящото лечение за пациента. Специалистът трябва да обсъди Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и при всеки годишен преглед, и да гарантира, че пациентът е разбрал съдържанието му.

### Планиране на бременността

За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоценни от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди прекратяване на контрацепцията (вж. точка 4.6). Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за нероденото дете в подкрепа на информираното ѝ вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполярно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и лечението с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо да се премине на алтернативно лечение преди зачеването и преди прекратяване на контрацепцията.

### В случай на бременност

Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоценят лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. Пациентките с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист с опит в тератологията за оценка и консултиране относно експонираната бременност (вж. точка 4.6).

### Фармацевтът трябва да гарантира, че:

- при всяко отпускане на валпроат е предоставена Карта на пациента и пациентките разбират нейното съдържание.
- пациентките са посъветвани да не спират лечението с валпроат и незабавно да се свържат със специалист при планирана или подозирания бременност.

### Обучителни материали

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентките да се избегне експозицията на валпроат по време на бременност, притежателят на разрешението за употреба е предоставил обучителни материали за подсилване на предупрежденията и предоставяне на указания относно употребата на валпроат при жени с детероден потенциал и информация за съдържанието на Програмата за предпазване от бременност. На всички жени с детероден потенциал, които използват валпроат, трябва да се предостави Ръководство за пациента и Карта на пациента.

Трябва да се използва Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и по време на всеки годишен преглед на лечението с валпроат от специалиста.

### Предупреждения

#### Тежко увреждане на черния дроб

#### Условия за възникване

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално. Опитът показва, че пациенти с по-висок риск, особено в случаите на множествена антikonвулсивна терапия, са деца на възраст под 3 години с тежки припадъци, особено тези с мозъчни увреждания, забавено умствено развитие и/или вродени метаболитни нарушения, включително митохондриални нарушения като карнитинов дефицит, нарушения в цикъл, POLG мутации (вж. точки 4.3 и 4.4) или дегенеративни заболявания.



След 3-годишна възраст рисъкът се редуцира значително и прогресивно намалява с възрастта. В повечето случаи чернодробните увреждания се установяват в първите 6 месеца на лечението.

#### Симптоматика

Клиничните симптоми са от съществено значение за поставянето на ранна диагноза. По-специално, следните състояния, които могат да предхождат жълтеницата трябва да се вземат предвид, особено при рискови пациенти (вж. по-горе „Условия за възникване“):

- неспецифични симптоми; обикновено с внезапно начало като астения, анорексия, летаргия и сънливост, които понякога се придружават с повтарящо се повръщане и коремни болки.
- при пациенти с епилепсия, повторна појава на гърчовете.

Пациентите (или семействата на боледуващи деца) трябва да бъдат инструктирани да съобщават веднага на лекуващия лекар появата на такива симптоми. Незабавно трябва да се извърши лабораторно изследване на чернодробната функция в допълнение към клиничен преглед.

#### Наблюдения

Изследванията на чернодробните функции трябва да се извършат преди лечението, след което периодично през първите 6 месеца от терапията. Сред обичайните изследвания, най-значими са изследванията, които отразяват протеиновия синтез, особено протромбиново време.

Потвърждаването на необичайно ниско протромбиново време, особено заедно с други биологични отклонения (значително намаляване на фибриногена и коагулационните фактори; повищено ниво на билирубин и повищени трансаминази) налагат спиране на терапията с Депакин Хроно 300 mg. Като предпазна мярка и в случай на едновременен прием на салицилати, последните също трябва да се спрат, тъй като имат същия път на метаболизиране.

#### Панкреатит

Много рядко са докладвани случаи на тежък панкреатит, които може да са с фатален изход. Такива случаи могат да се наблюдават независимо от възрастта и продължителността на терапията. Малките деца са особено рискова група, но този риск намалява с увеличаване на възрастта. Тежките гърчове, неврологичните нарушения или антиконвулсивна терапия могат да са рискови фактори. Чернодробната недостатъчност с панкреатит повишава риска от фатален изход.

Пациентите с коремни болки трябва незабавно да бъдат прегледани. В случай на панкреатит, лечението с валпроат трябва да се преустанови.

#### Суицидни мисли и поведение

Съобщавани са суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с противоепилептични средства при няколко показания. Метаанализ на рандомизирани плацебо контролирани изпитвания на противоепилептични лекарства също показва слабо повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът, който обуславя този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при приемане на натриев валпроат/валпроева киселина. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да бъде обмислено подходящо лечение. Пациентите (и болногледачите) трябва да бъдат съветвани да търсят незабавно медицинска консултация, ако възникнат признаци на суицидна идеация или поведение.

#### Средства, съдържащи карбапенем

Едновременната употреба на натриев валпроат/валпроева киселина и карбапенем не се препоръчва (вж. също точка 4.5).

#### Пациенти с известно или подозирани митохондриални заболявания

Валпроат може да предизвика или да влоши клиничните признания на подлежащите митохондриални заболявания, причинени от мутации в митохондриалната ДНК, както и кодирация POLG ядрен ген. По-специално, по-висок процент на валпроат-индукцирана остра чернодробна недостатъчност и свързана с черния дроб смърт се съобщава при пациенти с наследствени неврометаболитни синдроми, причинени от мутации в кодиращия митохондриалния ензим полимераза γ (POLG) ген, напр. синдром на Alpers-Huttenlocher.



Нарушения, свързани с POLG, трябва да се подозират при пациенти с семейна анамнеза или насочващи симптоми на свързано с POLG нарушение, включително, но не само необяснима енцефалопатия, рефрактерна епилепсия (фокална, миоклонична), статус епилептикус с клинична проява, изоставане в развитието, психомоторна рgresия, аксонална сензомоторна невропатия, миопатия, церебеларна атаксия, офтальмоплегия или усложнена мигрена с аура в окципиталната област. Тестът за POLG мутация се извършва в съответствие с настоящата клинична практика за диагностичната оценка на такива нарушения (вж. точка 4.3).

#### **Утежнени конвулсии**

Както и при други антиепилептични лекарства, някои пациенти могат да получат, вместо подобрене, обратимо влошаване - увеличени честота и интензивност на конвулсийте (включително влошен епилептичен статус), или проява на нови видове конвулсии при приложение на валпроат. В случай на утежнени конвулсии, пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекаря си (вж. точка 4.8).

#### **Предпазни мерки при употреба**

Преди започване на лечението трябва да се извършат изследвания на чернодробните функции (вж. точка 4.3 Противопоказания), и периодично през първите 6 месеца, особено при рискови пациенти (вж. точка 4.4). При промени в съществуващите лекарствени продукти (повишаване на дозата или добавяне), за които е известно, че влияят на черния дроб, мониторирането на черния дроб трябва да се рестартира според случая (вижте също точка 4.5 относно риска от увреждане на черния дроб със салицилати, други антиконвултивни средства, включително канабидиол). Както при повечето противоепилептични лекарства, може да се забележи леко повишение на чернодробните ензими, особено в началото на терапията; те са преходни и изолирани. При тези пациенти се препоръчват по-задълбочени лабораторни изследвания (включително протромбиново време); може да се обмисли коригиране 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) (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

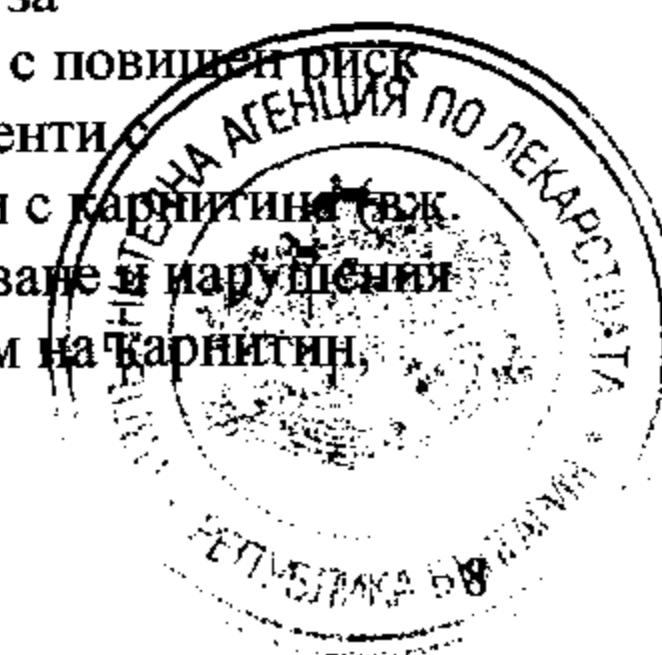
Въпреки че имунни нарушения са наблюдавани само като изключение по време на приложението на Депакин Хроно 300 mg, потенциалната полза от Депакин Хроно 300 mg трябва да се оцени спрямо потенциалната опасност при пациенти със системен лупус еритематозус.

#### **Нарушения в урейния цикъл и риск от хиперамониемия**

При подозиран ензимен дефицит на урейния цикъл, преди лечението трябва да се извършат метаболитни изследвания, поради риск от хиперамониемия, заради валпроат (вж. точки 4.3 и 4.4 Пациенти с риск от хипокарнитинемия и Тежко чернодробно увреждане).

#### **Пациенти с риск от хипокарнитинемия**

Приложението на валпроат може да предизвика появата или влошаването на хипокарнитинемия, която може да доведе до хиперамониемия (която може да доведе до хиперамонемична енцефалопатия). Наблюдавани са и други симптоми, като чернодробна токсичност, хипокетотична хипогликемия, миопатия, включително кардиомиопатия, рабдомиолиза, синдром на Фанкони, главно при пациенти с рискови фактори за хипокарнитинемия или с вече съществуваща хипокарнитинемия. Пациентите с повишен риск от симптоматична хипокарнитинемия при лечение с валпроат включват пациенти с метаболитни нарушения, включително митохондриални нарушения, свързани с карнитин (вж. също точка 4.4 Пациенти с известно или подозирано митохондриално заболяване и нарушения в урейния цикъл и риск от хиперамониемия), нарушения в хранителния прием на карнитин,



пациенти на възраст под 10 години, едновременна употреба на пивалат-конюгиран лекарства или на други антиепилептици.

Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават незабавно за всякакви признания на хиперамониемия като атаксия, нарущено съзнание, повръщане. Трябва да се обмисли добавяне на карнитин, когато се наблюдават симптоми на хипокарнитинемия.

Пациенти със системен първичен карнитинов дефицит и коригирана хипокарнитинемия могат да бъдат лекувани с валпроат само ако ползите от лечението с валпроат надвишават рисковете при тези пациенти и няма терапевтична алтернатива. При тези пациенти трябва да се прилага мониторинг на карнитина.

Пациентите с основен дефицит на карнитин палмитоилтрансфераза (СРТ) тип II трябва да бъдат предупредени за по-големия риск от рабдомиолиза при прием на валпроат. При тези пациенти трябва да се обмисли добавяне на карнитин.

Вж. също точки 4.5, 4.8 и 4.9.

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. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Пациенти с наличен дефицит на карнитин палмитоил трасфераза (СРТ) тип 2 трябва да бъдат предупредени за по-голям риск от рабдомиолиза, когато приемат валпроат.

Не се препоръчва приемането на алкохол по време на лечение с валпроат.

#### Деца

При деца на възраст под 3 години се препоръчва монотерапия при предписване на Депакин Хроно 300 mg, но преди започване на терапията, потенциалната полза от Депакин Хроно 300 mg трябва да се оцени спрямо риска от чернодробно увреждане или панкреатит при такива пациенти (вж. точка 4.4. Тежко увреждане на черния дроб и вж. също точка 4.5). Едновременната употреба на салицилати трябва да се избягва при деца под 3 години поради опасност от чернодробна токсичност (вж. също точка 4.5).

#### 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.

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 28,31 mg натрий във всяка таблетка, които са еквивалентни на 1,4% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

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

#### **Влияние на валпроат върху други лекарствени средства**

##### *Невролептици, МАО инхибитори, антидепресанти иベンзодиазепини*

Депакин Хроно 300 mg може да потенцира ефекта на други психотропни средства като невролептици, МАО инхибитори, антидепресанти иベンзодиазепини; следователно се препоръчва клинично проследяване, като при необходимост дозата трябва да се коригира.

##### *Литий*

Депакин Хроно 300 mg няма ефект върху плазмените нива на лития.



### *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. Следователно, 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.

### *Примиdon*

**Депакин Хроно 300 mg** повишава плазмените концентрации на примидон с утежняване на нежеланите му реакции (като седация); тези признания 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 появя на симптоми на предозиране (валпроевата 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.

### *Ламотрижин*

**Депакин Хроно 300 mg** намалява метаболизма на ламотрижин и увеличава средния му полуживот почти два пъти. Това взаимодействие може да доведе до увеличена токсичност на ламотрижин, в частност сериозни кожни обриви. Следователно, препоръчва се клинично наблюдение и коригиране на дозата (намаляване дозата на ламотрижин) когато е необходимо.

### *Зидовудин*

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

### *Фелбамат*

Валпроевата киселина може да намали средния клирънс на фелбамат с до 16%.

### *Оланзапин*

Валпроевата киселина може да намали концентрацията на оланзапин.

### *Руфинамид*

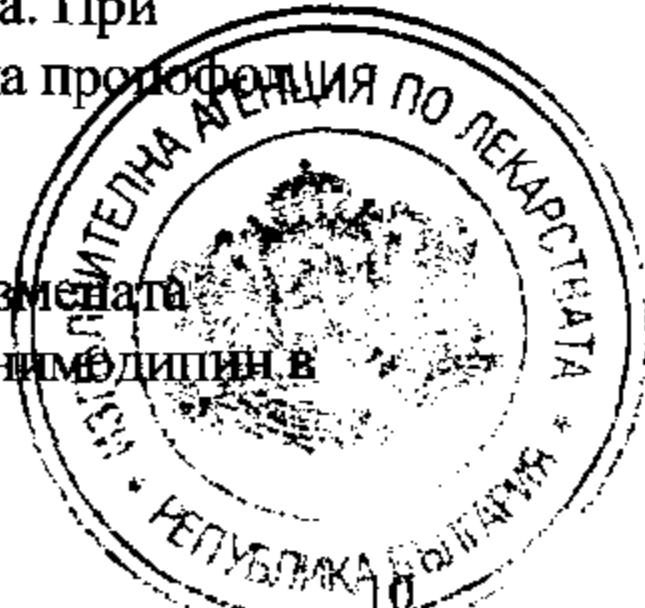
Валпроевата киселина може да доведе до увеличаване на плазмените нива на руфинамид. Това увеличение зависи от концентрацията на валпроева киселина. Повишено внимание се изисква особено при деца, тъй като този ефект е по-висок в тази популация.

### *Пропофол*

Валпроевата киселина може да доведе до увеличаване нивата на пропофол в кръвта. При едновременната употреба с валпроат, трябва да се обмисли намаляване на дозата на пропофол.

### *Нимодипин*

Едновременното лечение с нимодипин и валпроева киселина може да увеличи плазмената концентрация на нимодипин с 50 %. Следователно, трябва да се намали дозата на нимодипин в случай на хипотензия.



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

Противоепилептичните средства с ензим-индуктиращ ефект (в това число фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) понижават серумните концентрации на валпроат. В случай на комбинирана терапия, дозите трябва да се коригират съобразно клиничния отговор и нивото им в кръвта.

От друга страна, комбинацията от фелбамат и валпроат понижава клирънса на валпроевата киселина с 22% до 50%, и следователно увеличава плазмените концентрации на валпроевата киселина. Дозата на валпроат трябва да се наблюдава.

Метаболитите на валпроевата киселина могат да се увеличат в случай на едновременна употреба с фенитоин или фенобарбитал. Следователно, пациентите лекувани с тези две лекарства трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признания и симптоми на хиперамониемия.

Мефлоквин повишава метаболизма на валпроевата 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 силно свързани с протеините вещества (аспирин), серумните нива на свободната валпроева киселина могат да се повишат.

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

Нивата метаболитите на валпроевата киселина могат да се повишат (вследствие на редуциран чернодробен метаболизъм) в случай на едновременна употреба с циметидин или еритромицин.

#### ***Карбапенем (панипенем, меропенем, имипенем)***

Намаляване нивата на валпроева киселина в кръвта, са били докладвани при едновременната употреба със съдържащи карбапенеми средства, водещи до намаляване с 60-100% нивата на валпроева киселина в продължение на 2 дни, понякога свързано с гърчове. Поради бързото начало и степента на понижаване, едновременното прилагане на съдържащи карбапенеми средства при пациенти стабилизиирани на валпроева киселина трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако лечението с тези антибиотици може да се избегне, трябва да се извърши стриктно проследяване на кръвните нива на Депакин Хроно 300 mg.

#### ***Рифампицин***

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

#### ***Протеазни инхибитори***

При едновременната употреба на протеазни инхибитори като лопинавир, ритонавир, се намаляват плазмените нива на валпроата.

#### ***Холестирамин***

При едновременна употреба, холестирамин може да доведе до намаляване на плазмените нива на валпроат.

#### ***Метамизол***

Метамизолът може да намали серумните нива на валпроат при едновременно приложение, което да доведе до потенциално намаляване на клиничната ефикасност на валпроат. Лекарите, предписващи лечение, трябва да наблюдават клиничния отговор (контрол на припадъците или контрол на настроението) и да обмислят проследяване на серумните нива на валпроат, ако е подходящо.



### **Метотрексат**

В някои доклади се описва значително намаляване на серумните нива на валпроат след приложение на метотрексат с поява на гърчове. Предписващите лекари трябва да проследяват клиничния отговор (контрол на гърчовете или контрол на настроението) и да предвидят проследяване на серумните нива на валпроат, ако е необходимо.

### **Други взаимодействия**

#### **Риск от увреждане на черния дроб**

Едновременната употреба на салицилати трябва да се избягва при деца под 3 годишна възраст поради риск от чернодробна токсичност (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба на валпроат и множествена антikonвулсивна терапия повишава риска от увреждане на черния дроб, особено при малки деца (вж. точка 4.4).

Едновременната употреба с канабидиол повишава честотата на повишаване на ензимните трансаминази. В клинични проучвания при пациенти от всички възрасти, получаващи едновременно канабидиол в дози от 10 до 25 mg/kg и валпроат, се съобщава за повишаване на ALT над 3 пъти над горната граница на нормата при 19% от пациентите. Трябва да се упражнява подходящ мониторинг на черния дроб, когато валпроат се използва едновременно с други антikonвулсивни средства с потенциална хепатотоксичност, включително канабидиол, и трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на лечението в случай на значителни аномалии на чернодробните параметри (вж. точка 4.4).

**Едновременното приложение на валпроат и топирамат или асетазоламид е свързано с енцефалопатия и/или хиперамониемия.** Пациентите лекувани с тези два лекарствени продукта трябва внимателно да се наблюдават за признаци и симптоми на хиперамониемична енцефалопатия.

#### **Кветиапин**

Едновременното приложение на валпроат с кветиапин може да увеличи риска от неутропения/левкопения.

#### **Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви**

Естрогените са индуктори на изоформи на UDP-глюкуронозил трансферазата (UGT), участващи в глюкуронирането на валпроат и могат да увеличат клирънса на валпроат, което да доведе до намалена серумна концентрация на валпроат и възможно намаляване на ефикасността на валпроата (вж. точка 4.4). Да се обмисли проследяването на серумните нива на валпроат.

От друга страна валпроат няма ензим-индуктиращ ефект; вследствие на това, валпроат не снижава ефективността на естропрогестативните средства при жени вземащи хормонални контрацептиви.

#### **Пивалат-конюгиранi лекарства**

Едновременното приложение на валпроат и пивалат-конюгиранi лекарства (като цефдиторен пивоксил, адевовир дипивоксил, пивмецилинам и пивампицилин) трябва да се избягва поради повышен риск от изчерпване на карнитин (вж. точка 4.4 Пациенти с риск от хипокарнитинемия). Пациентите, при които не може да се избегне съвместното приложение, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на хипокарнитинемия.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Валпроат е противопоказан за лечение на биполярно разстройство по време на бременност. Валпроат е противопоказан за лечение на епилепсия по време на бременност, освен когато няма подходяща алтернатива за лечение на епилепсия. Валпроат е противопоказан за употреба при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на Програмата за предизвикане



от бременност (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Тератогеност и ефекти върху развитието

#### *Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност*

Както монотерапията с валпроат, така и политетерапията с валпроат, включваща и други антиепилептици, често са свързани с абнормен изход на бременността.

Наличните данни показват увеличен риск от тежки вродени малформации и нарушения на развитието на нервната система и в двата случая – както при монотерапия, така и при политетерапия с валпроат, в сравнение с популация без експозиция на валпроат.

Показано е, че валпроат преминава през плацентарната бариера както при животински видове, така и при хора (вж. точка 5.2).

При животни: при мишки, пътхове и зайци са доказани тератогенни ефекти (вж. точка 5.3).

#### *Вродени малформации*

Метаанализ (включващ регистри и кохортни проучвания) показва, че около 11% от децата на жени с епилепсия, експонирани на монотерапия с валпроат по време на бременността имат тежки вродени малформации. Това е повече от риска за тежки малформации в общата популация (около 2-3%). Рискът за тежки вродени малформации при деца след *in utero* експозиция на антиепилептична лекарствена политетерапия, включваща валпроат, е по-висок от този на антиепилептична лекарствена терапия, която не включва валпроат.

Рискът е дозозависим при монотерапия с валпроат, като наличните данни показват, че е дозозависим и при политетерапия с валпроат. Въпреки това, праговата доза, под която не съществува риск, не може да се определи.

Наличните данни показват нарастване на случаите на малки и тежки малформации. Най-честите случаи на малформации включват дефекти на невралната тръба, лицев дисморфизъм, заешка устна и вълча пасть, краниостеноза, сърдечни, бъбречни и урогенитални дефекти, и дефекти на крайниците (включително двустранна аплазия на лъчевата кост), и множество аномалии на различни системи в човешкия организъм.

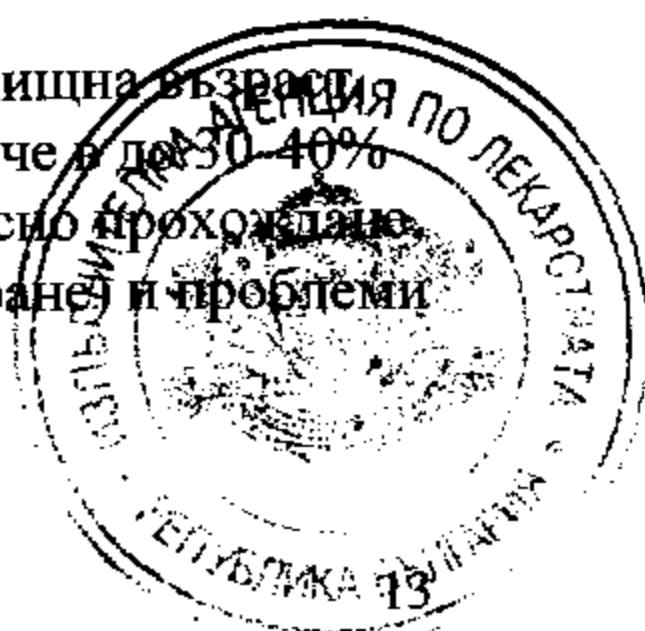
Експозицията *in utero* на валпроат може да доведе до увреждане на слуха или глухота поради малформации на ушите и/или носа (вторичен ефект) и/или директен токсичен ефект върху слуховия апарат. Случаите описват както едностранна, така и двустранна глухота или увреждане на слуха. Не за всички случаи са съобщени резултати. Когато са съобщени резултати, в по-голямата част от случаите не се наблюдава възстановяване.

Експозиция *in utero* на валпроат може да доведе до очни малформации (включително колобома, микрофтальмия), които се съобщават във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.

#### *Нарушения в развитието на нервната система*

Данни показват, че експозиция на валпроат *in utero* може да има неблагоприятни ефекти върху психическото и физическото развитие на децата, изложени на такава експозиция. Рискът от нарушения в развитието на нервната система (включително аутизъм) изглежда е дозозависим, когато валпроат се използва като монотерапия. Въпреки това, праговата доза, под която рисът не съществува, не може да се установи въз основа на наличните данни. Когато валпроат се използва като политетерапия с други антиепилептични лекарствени продукти, рисът от нарушения в развитието на нервната система в поколението също значително се увеличава в сравнение с този при деца от общата популация или родени от нелекувани майки с епилепсия. Точният рисков гестационен период за тези ефекти е несигурен и възможността за рисък по време на цялата бременност не може да се изключи.

Когато валпроат се прилага като монотерапия, проучвания при деца в предучилищна възраст по време на бременност показват, че до 30-40% от случаите се наблюдава забавяне в тяхното ранно развитие като: говор, по-късно прохождане, по-ниски интелектуални способности, лоши езикови умения (говорене и разбиране) и проблеми с паметта.



Коефициент за интелигентност (IQ), оценен при деца на 6 години с анамнеза за експозиция на валпроат *in utero*, е средно 7-10 пункта по-нисък от този при деца, които са изложени на други антиепилептични продукти. Има доказателства при деца с експозиция на валпроат, че рисът от нарушаване на интелекта може да бъде независим от коефициент на интелигентност (IQ) на майката, въпреки че ролята на смущаващите фактори не може да се изключи при деца.

Данните по отношение на дългосрочния изход са ограничени.

Наличните данни от популационно базирано изпитване показват, че децата с експозиция на валпроат *in utero* са с повишен рисък от разстройства в аутистичния спектър (приблизително 3 пъти) и детски аутизъм (около 5 пъти) в сравнение с популацията на тези без експозиция в проучването.

Наличните данни от друго популационно базирано изпитване показват, че децата изложени на експозиция на валпроат *in utero* са с повишен рисък от развитие на симптоми като дефицит на вниманието/хиперактивно разстройство (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) (приблизително 1,5 пъти) в сравнение с популацията на тези без експозиция в проучването.

#### *Деца от женски пол, девойки и жени с детероден потенциал (вж. по-горе и точка 4.4)*

Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви могат да увеличат клирънса на валпроат, което би могло да доведе до намаляване на серумната концентрация на валпроат и възможно намаляване на ефективността на валпроат (вж. точки 4.4 и 4.5)

#### Ако жената планира бременност

За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеването и преди прекратяване на контрацепцията (вж. точка 4.4). Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за нероденото дете в подкрепа на информираното ѝ вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполярно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и лечението с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо, трябва да се премине на алтернативно лечение преди зачеването и преди прекратяване на контрацепцията.

#### Бременни жени

Валпроат като лечение за биполярно разстройство е противопоказан за употреба по време на бременност. Валпроат, като лечение за епилепсия е противопоказан при бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.4).

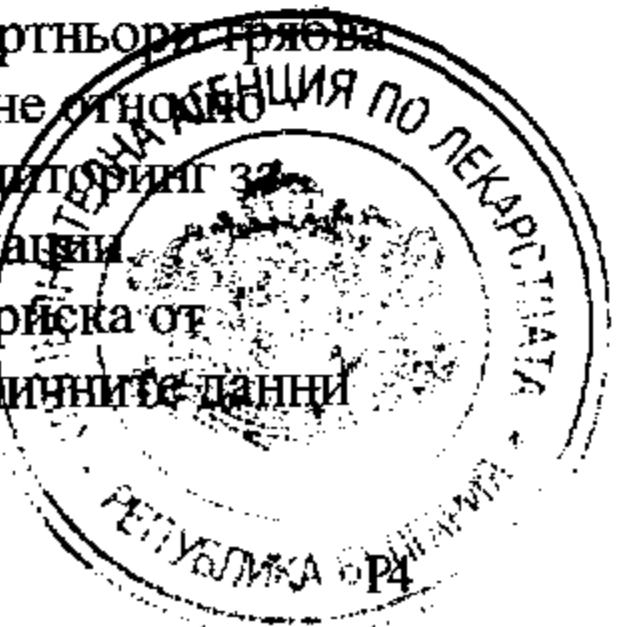
Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се обсъдят алтернативни възможности за лечение. По време на бременност, тонично-клоничните гърчове при майката и епилептичен статус с хипоксия могат да носят определен рисък от смърт за майката и плода.

Ако, въпреки известните рискове с валпроат при бременност и след внимателно обмисляне на алтернативно лечение, при изключителни обстоятелства бременната жена трябва да получава валпроат за епилепсия, препоръчва се да:

- се използва най-ниската ефективна доза и да се разделя дневната доза валпроат на няколко малки дози, които трябва да се приемат през целия ден. Употребата на лекарствена форма с удължено освобождаване може да е за предпочитане пред други лекарствени форми, за да се избегнат високи максимални плазмени концентрации (вж. точка 4.2).

Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист с опит в тератологията за оценка и консултиране относно експонираната бременност. Трябва да се извърши специализиран пренатален мониторинг за откриване на възможна појава на дефекти на невралната тръба или други малформации.

Приемането на добавки с фолиева киселина преди бременността може да намали риска от дефекти на невралната тръба, които могат да се появят при всяка бременност. Наличните данни



обаче, не предполагат, че фолиевата киселина предотвратява появата на вродени дефекти или малформации поради експозиция на валпроат.

#### **- Риск за новороденото**

- Много рядко са докладвани случаи на хеморагичен синдром при новородени, чийто майки са приемали валпроат по време на бременност. Този хеморагичен синдром е свързан с тромбоцитопения, хипофизарногенемия и/или до намаляване на други фактори на кръвосъсирването. Афибриногенемия е докладвана също и може да бъде с фатален изход. Този хеморагичен синдром, обаче, трябва да се разграничи от намаляването на витамин К-зависимите фактори, индуцирани от фенобарбитал и ензимни индуктори. Следователно, броя на тромбоцитите, нивото на фибриногена в плазмата, коагулационни тестове и фактори на кръвосъсирването трябва да се изследват при новородени.
- Случаи на хипогликемия са били докладвани при новородени, чийто майки са приемали валпроат по време на третия тримесец от бременността.
- Случаи на хипотиреоидизъм са били докладвани при новородени, чийто майки са приемали валпроат по време на бременността.
- Синдром на отнемането (като, и в частност възбуда, раздразнителност, свръхвъзбудимост, нервност, хиперкинезия, нарушен тонус, трепор, конвулсии и нарушения на храненето) може да се появи при новородени, чийто майки са приемали валпроат по време на последния тримесец от бременността.

#### **Кърмене**

Екскрецията на валпроат в кърмата е ниска, с концентрация между 1% до 10% от серумните нива на майката. Въз основа на литературния и клиничният опит, кърменето трябва да се преразгледа като се вземе под внимание профила на безопасността на Депакин Хроно 300 mg, особено хематологичните нарушения. (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Трябва да се вземе решение относно спиране на кърменето или преустановяване/ограничение на лечението с Депакин Хроно 300 mg, като се имат предвид ползите от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

#### **Фертилитет**

Има съобщения за аменорея, поликистозни яйчници и увеличени нива на тестостерона при жени, приемали валпроат (вж. точка 4.8). Прилагането на валпроат може също да наруши фертилитета при мъже (вж. точка 4.8). Нарушенията на фертилитета в някои случаи са обратими най-малко 3 месеца след преустановяване на лечението. Ограничено докладвани случаи предполагат, че значително намаляване на дозата може да подобри фертилитета. Въпреки това, в други случаи, няма данни за обратимост на безплодието при мъже.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от съниливост, особено в случаи на противогърчова полтерапия или в комбинация сベンзодиазепини (вж. точка 4.5 Други взаимодействия).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Използвана е следната CIOMS класификация за честота на нежеланите лекарствени реакции:  
Много чести ( $\geq 1\%$ ); чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ); нечести ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ); редки ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ); много редки ( $< 0,01\%$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

*Вродени, фамилни и генетични нарушения (вж. точка 4.6)*

Вродени малформации и нарушения в развитието (вж. точка 4.4 и точка 4.6).

*Нарушения на кръвната и лимфната система*

Чести: анемия, тромбоцитопения (вж. точка 4.4)

Нечести: панцитопения, левкопения



**Редки:** недостатъчност на костния мозък, включително чиста аплазия на червения кръвен ред, агранулоцитоза, макроцитна анемия, макроцитоза

#### **Изследвания**

**Редки:** понижени нива на коагулационните фактори (поне на един от тях), отклонения в коагулационните тестове (например удължено протромбиново време, удължено активирано парциално тромбопластиново време; удължено тромбиново време; увеличен INR) (вж. точки 4.4 и 4.6), недостиг на биотин/биотинидаза

#### **Нарушения на нервната система**

**Много чести:** трепор

**Чести:** екстрапирамидни нарушения, ступор\*, сомнолентност, конвулсии\*, нарушения в паметта; главоболие; нистагъм; няколко минути след интравенозна инжекция може да настъпи замайване (при интравенозно приложение, замаяност, може да се получи за няколко минути и обикновено изчезва спонтанно след няколко минути)

**Нечести:** кома\*, енцефалопатия\*, летаргия\*, обратим паркинсонизъм, атаксия, парестезия.

**Нечести:** утежнени конвулсии (вж. точка 4.4)

**Редки:** обратима деменция свързана с обратима церебрална атрофия, когнитивни нарушения

\*Ступор и летаргия, водещи понякога до преходна кома/енцефалопатия; те са били самостоятелни или свързани с повишаване честотата на гърчовете в хода на терапията, и намаляват при спиране на лечението или понижаване на дозата. Тези случаи възникват най-често при комбинирана терапия (по-специално с фенобарбитал или топирамат) или след внезапно увеличаване на дозите валпроат

#### **Нарушения на очите**

**Редки:** диплопия

#### **Нарушения на ухото и лабиринта**

**Чести:** глухота

#### **Респираторни, гръден и медиастинални нарушения**

**Нечести:** плеврален излив

#### **Стоматино-чревни нарушения**

**Много чести:** гадене\*

**Чести:** повръщане, възпаления на венците (основно хиперплазия на венците), стоматит, болка 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

**Нечести:** панкреатит, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4)

#### **Нарушения на бъбреците и тикочните пътища**

**Чести:** уринарна инконтиненция

**Нечести:** бъбречна недостатъчност

**Редки** енуреза, тубулоинтерстициален нефрит, обратим синдром на Fanconi, но механизъмът на действие още не е ясен

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

**Чести:** свръхчувствителност, преходна и /или дозозависима алопеция, нарушения на ноктите и нокътното легло

**Нечести:** ангиоедем, обрив, нарушения на косъма (като необичайна структура на косъма, промени в цвета на косъма, необичаен растеж на косата)

**Редки:** токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**



**Нечести:** намалена костна минерална плътност, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на продължителна терапия с Депакин Хроно 300 mg. Механизмът, по който Депакин Хроно 300 mg повлиява костния метаболизъм, не е установен.

**Редки:** системен лупус еритематозус (вж. точка 4.4), рабдомиолиза (вж. точка 4.4).

#### *Нарушения на ендокринната система*

**Нечести:** синдром на нарушена секреция на АДХ (SIADH), хиперандрогенизъм (хирзутизъм, вирилизъм, акне, мъжки тип алопеция и/или увеличен андроген)

**Редки:** хипотиреоидизъм (вж. точка 4.6)

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

**Чести:** хипонатриемия, увеличено тегло\*

\* Повишеното телесно тегло трябва да бъде внимателно проследявано, тъй като е фактор за поликистозен овариален синдром (вж. точка 4.6)

**Редки:** хиперамониемия\* (вж. точка 4.4), затлъстяване

\*Възможно е да настъпят случаи на изолирана или умерена хиперамониемия без промяна в чернодробните функционални тестове и това не трябва да бъде причина за прекратяване на терапията. Съобщавано е и за хиперамониемия, свързана с неврологични симптоми. В такива случаи е необходимо да се обмислят допълнителни изследвания (вж. точки 4.3 и 4.4 Нарушения в уретния цикъл и риск от хиперамонемия и Пациенти с риск от хипокарнитинемия).

С неизвестена честота: хипокарнитинемия (вж. точки 4.3 и 4.4)

#### *Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)*

**Редки:** миелодиспластичен синдром

#### *Съдови нарушения*

**Чести:** хеморагия (вж. точки 4.4 и 4.6)

**Нечести:** васкулит

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

**Нечести:** хипотермия, нетежък периферен едем

#### *Хепатобилиарни нарушения*

**Чести:** чернодробни увреждания (вж. точка 4.4)

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

**Чести:** дисменорея

**Нечести:** аменорея

**Редки:** безплодие при мъже (вж. точка 4.6), поликистозни яйчници

#### *Психични нарушения*

**Чести:** състояние на обърканост, халюцинации, агресия\*, ажитация\*, нарушено внимание\*

**Редки:** абнормно поведение\*, психомоторна хиперактивност\*, нарушена способност за обучение\*

\*Тези нежелани лекарствени реакции са наблюдавани основно при педиатричната популация

#### *Влияние върху лабораторни и диагностични изследвания*

Тъй като валпроат се отделя основно през бъбреците, частично под формата на кетонни тела, резултатът от направения тест за отделените кетонни тела може да е подвеждащ при пациенти с диабет.

#### *Педиатрична популация*

Профилът на безопасност на валпрот в педиатричната популация е сравним с този при възрастни, но някои нежелани реакции са по-тежки или се наблюдават главно в педиатричната популация. Съществува особен риск от тежко чернодробно увреждане при кърмачета и малки деца, особено на възраст под 3 години. Малките деца също са изложени на особен риск от панкреатит. Тези рискове намаляват с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4). Психични



разстройства като агресия, възбуда, нарушение на вниманието, неестествено поведение, психомоторна хиперактивност и нарушена способност за обучение се наблюдават главно при педиатричната популация.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

##### **Признаци и симптоми**

Признаките на остро масивно предозиране обикновено включват кома с мускулна хипотония, хипорефлексия, миоза, нарушена дихателна функция, метаболитна ацидоза, хипотония и циркуляторен колапс/шок.

След масивно предозиране са настъпвали смъртни случаи; въпреки това, обикновено изходът е благоприятен.

Симптомите обаче могат да варират и се съобщава за гърчове при много високи плазмени нива. Съобщава се за случаи на повишено интракраниално налягане свързано с мозъчен оток. Наличието на натрий в съединенията с валпроат може да доведе до хипернатриемия в случаите на предозиране.

##### **Овладяване**

В случай на предозиране с валпроат, водещо до хиперамонемия, може да се приложи карнитин интравенозно, за да се нормализират нивата на амоняка.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Противоепилептични средства

ATC код N03AG01

Широкоспектърен противоепилептичен лекарствен продукт.

Валпроат упражнява ефектите си главно на ниво централна нервна система.

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

При хора, Депакин Хроно 300 mg 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**

##### **Разпределение**

Преминаване през плацентата (вж. точка 4.6).

Валпроат преминава през плацентарната бариера както при животни, така и при хора.

- При животните, валпроат преминава през плацентата в подобен степен като при хора.
- Няколко публикации са изследвали при хора концентрациите на валпроат в пълната върв на новородени при раждане. Серумните концентрации на валпроат в пълната върв, показващи тези във фетуса, са подобни или леко завишени в сравнение с тези на майката.



### Метаболизъм

Натриевият валпроат се абсорбира бързо и пикови плазмени нива се постигат в рамките на 1 - 4 часа, стабилен е 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. При нарушена бъбречна функция, полуживотът на валпроата е удължен. 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. Равновесно състояние (steady state) на плазмената концентрация се достига в повечето случаи след 3 - 5 дни лечение. Ликворната концентрация достига приблизително 10% от плазмената концентрация. Натриевият валпроат се свързва с плазмените протеини в приблизително 90%. Високата степен на свързване с протеините може да предизвика рисък от клинично значими взаимодействия с други противоепилептични лекарствени продукти, особено фенитоин (вж. точка 4.5). Задоволителен клиничен ефект обикновено се достига при концентрации между 300-700  $\mu\text{mol/l}$ , но е необходимо да се вземе предвид цялостната клинична ситуация при пациента (вж. точка 4.2).

Основният път за биотрансформация на валпроат е глюкуронирането (~40%), предимно чрез UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Натриевият валпроат се метаболизира във висока степен и се ескретира в урината под формата на конюгирали метаболити.

Депакин Хроно 300 mg има по-ниска  $C_{\max}$  и е с по-малко флукутации в плазмената концентрация през деня в сравнение с гастро-резистентните таблетки.

### *Педиатрични пациенти*

Деца на възраст над 10 години и юноши имат клирънс на валпроат подобен на този при възрастни. При педиатрични пациенти на възраст под 10 години системния клирънс на валпроат се различава в зависимост от възрастта. При новородени и кърмачета на възраст до 2 месеца клирънсът на валпроата е намален при сравнение с този при възрастни и е най-нисък непосредствено след раждането. При преглед на научната литература, полуживотът на валпроата при кърмачета на възраст до 2 месеца показва значителни разлики от 1 до 67 часа. При деца на възраст 2 - 10 години, клирънсът на валпроата е с 50% по-висок от този при възрастни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания при животни показват, че експозицията на валпроат *in utero* води до морфологични и/или функционални промени на слуховата система при плъхове и мишки.

Валпроат не показва при анализ *in vitro* мутагенност нито при бактерии, нито върху клетки от миши лимфом и не индуцира репарация на ДНК в първични хепатоцитни култури от плъх. *In vivo*, обаче, са получени противоречиви резултати за тератогенните дози в зависимост от начина на приложение. След перорално приложение, най-често използвания начин на приложение при хора, валпроатът не индуцира хромозомни aberrации в костен мозък от плъх или доминантни летални ефекти при мишки. Интраперitoneалното инжектиране на валпроат повишава накъсване на веригите на ДНК и хромозомни увреждания при гризачи. В допълнение, в публикувани проучвания е съобщавано за увеличен обмен между сестринските хроматиди при пациенти с епилепсия, приемащи валпроат, в сравнение с нелекувани здрави участници. Въпреки това, изключващи се резултати са получени при сравняване на данните при пациенти с епилепсия, лекувани с валпроат, с тези на нелекувани пациенти с епилепсия. Клиничното значение на тези резултати за ДНК/хромозомите е неизвестно.

Неклиничните данни не показват особен рисък за хората въз основа на конвенционални проучвания за канцерогенност.

### *Репродуктивна токсичност*



Валпроатът индуцира тератогенни ефекти (малформации на множество органи и системи) в мишки, пълхове и зайци. Отклонения в поведението са съобщавани в индивидите от първо поколение на мишки и пълхове след експозиция *in utero*. Някои поведенчески промени са наблюдавани също и във второ поколение, а същите са били по-трудно забележими в трето поколение на мишки след остра *in utero* експозиция на първото поколение на тератогенни дози валпроат. Скритите механизми и клиничната значимост на тези открития са неизвестни.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане са съобщени тестисуларна дегенерация/атрофия или нарушения в сперматогенезата и намаляване на теглото на тестисите при възрастни пълхове и кучета след перорално приложение в дози съответно 1 250 mg/kg/ден и 150 mg/kg/ден.

При ювенилни пълхове намаляване на теглото на тестисите е наблюдавано само при дози, надвишаващи максималната поносима доза (от 240 mg/kg/ден при интраперitoneално или интравенозно приложение), без свързани хистопатологични промени. Не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни органи при поносими дози (до 90 mg/kg/ден). Въз основа на тези данни ювенилните животни не се считат за по-податливи по отношение на находки в тестисите, в сравнение с възрастните. Значението на находките в тестисите за педиатричната популация не е известно.

В проучване за фертилитета при пълхове, валпроат в дози до 350 mg/kg/дневно не повлиява репродуктивната функция при мъжките индивиди. Въпреки това инфертилитет при мъже е идентифициран като нежелана реакция при хората (вж. точки 4.6. и 4.8).

## **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 данни.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изиска специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кутия със 100 таблетки (пластмасови туби 2x50)

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Франция



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

Рег. № 9900385

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

Дата на първо разрешаване: 15.12.1999

Дата на последно подновяване: 11.10.2011

**10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

07/02/2023

