

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

DEPAKINE® 400 mg/4 ml, preparation for I.V. injection

ДЕПАКИН 400 mg/ 4 ml, разтвор инжекционен

2. Количествен и качествен състав

Активна съставка: за флакон:

Sodium valproate..... 400 mg

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

Интравенозен Депакин се използва за временно лечение на епилепсия при възрастни и деца, като заместително средство когато пероралната терапия е временно невъзможна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

В случай на еднократно преминаване към инжекционна форма (напр. при предстояща хирургична интервенция): между 4 и 6 час след последната перорална доза, интравенозното приложение на натриев валпроат в 0.9 % разтвор на натриев хлорид, се прилага:

- като продължителна инфузия за 24 часа,
- или разпределено на 4 инфузии, продължаващи по 1 час на ден, като се запази предишната дозировка (обичайна средна доза 20 до 30 mg/kg/дневно).

При ситуация, изискваща бързо достигане и поддържане на ефективна плазмена концентрация: бавна интравенозна инжекция около 5 минути, на 15 mg/kg болус; последвано от продължителна инфузия със скорост от 1 mg/kg/час, която се коригира, за да се достигне ниво на валпроат в кръвта около 75 mg/l. Скоростта на инфузията се коригира според клиничния отговор.

При преминаването към таблетна форма, инфузията се спира, като се осигурява незабавна компенсация на елеминираните количества. Постига се с предишната дозировка или след нейното коригиране.

4.3 Противопоказания

- Реакция на свръхчувствителност към натриев валпроат, дивалпроат, валпроамид, или към някои от помощните вещества на лекарствения продукт,
- Остър хепатит,
- Хроничен хепатит,
- Персонална или фамилна анамнеза за тежък хепатит, особено медикаментозно предизвикан,
- Чернодробна порфирия,
- Едновременна употреба с мефлоквин.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 10446/01.03.05

669/22.02.05

Melnyk



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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

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

В организма лекарственият продукт се трансформира във валпроева киселина и не трябва да се прилага заедно с други лекарствени продукти със същия метаболизъм, за да се избегне предозиране с валпроева киселина (напр. дивалпроат, валпромид).

Риск от локални тъканни некрози

Прилага се само интравенозно. Не се инжектира интрамускулно.

Чернодробни нарушения

- Предиспозиция:

Рядко са наблюдавани тежки чернодробни увреждания, завършващи понякога фатално.

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

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

- Симптоматология:

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

- неспецифични общи симптоми; обикновено с остро начало настъпват астения, анорексия, изтощение и сънливост, които понякога се придружават с повтарящо се повръщане и коремни болки.
- възстановяване на припадъците, независимо от правилно проведеното лечение.

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

- Наблюдения:

През първите 6 месеца на терапията периодично се контролира чернодробната функция.



Най-показателни от всички тестове са тези, отразяващи протеиновия синтез, специално протромбиновото време. Установяване на абнормно ниско протромбиново време, особено в комбинация с други промени в лабораторните показатели (значително намаление на фибриноген и коагулационни фактори, повишен билирубин и трансаминази), налагат прекъсване на терапията с натриев валпроат. Поради сходни метаболитни пътища евентуалната придружаваща терапия със салицилати също трябва да бъде спряна.

Панкреатит

Има докладвани случаи за развитие на панкреатит при изключителни обстоятелства, които могат да бъдат с фатален изход. Такива случаи могат да се наблюдават независимо от възрастта и продължителността на терапията, като малките деца изглежда са особено изложени на риск.

Панкреатит с неблагоприятен изход като цяло се наблюдава при малки деца, такива с тежка епилепсия, мозъчни лезии или множествена комбинирана антиепилептична терапия.

Чернодробна недостатъчност с панкреатит увеличава риска от фатален изход.

Предпазни мерки при употреба

Чернодробната функция се изследва преди началото на лечението (виж 4.3) и периодично през първите 6 месеца, особено при рискови пациенти (виж 4.4).

Както при повечето антиепилептични лекарствени продукти, може да се установи в началото на лечението преходно и изолирано умерено увеличение на чернодробните ензими без клинична симптоматика.

При тези болни се налага разширен лабораторен контрол, включително протромбиново време; евентуална промяна на дозировката и повторни лабораторни изследвания.

При деца на възраст под 3 години се препоръчва терапията с натриев валпроат да се провежда само като монотерапия, след оценка на терапевтичната полза спрямо риска от чернодробно увреждане и панкреатит при тази група пациенти (виж 4.4).

Кръвна картина (диференциално броене, вкл. тромбоцитен брой, време на кръвене и коагулационни тестове) се препоръчва преди началото на терапията, преди хирургична интервенция и в случай на травма или кръвене (виж 4.8).

При деца трябва да се избягва едновременната употреба със салицилати поради риск от хепатотоксичност (виж 4.4) и риск от кръвене.

При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата поради повишени серумни нива на свободна валпроева киселина.

В случай на остра коремна болка и стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане и/или анорексия, е важно веднага да се направи точна диагностика за панкреатит, и да се прекъсне лечението при наличието на високи стойности на панкреатичните ензими. При необходимост се преминава към друго лечение.



Не се препоръчва натриев валпроат при пациенти с ензимен дефицит в урейния цикъл. Няколко случая на хиперамонемия, придружена със ступор или кома са били наблюдавани при такива пациенти.

При деца с анамнеза за стомашни и чернодробни оплаквания с неизяснен произход (анорексия, повръщане, епизоди на цитолиза), епизоди на летаргия или кома, умствено изоставане, или в случай на фамилна обремененост (смърт на новородено или на дете), метаболитни изследвания, особено амониемия и на гладно и след нахранване трябва да се изследват преди започване лечение с натриев валпроат.

Въпреки редките случаи на имунни нарушения при лечение с Депакин, потенциалният успех на лечението се оценява спрямо потенциалния риск при пациенти със системен лупус еритематодес.

При започване на лечението, пациентите трябва да бъдат информирани за риска от наддаване на тегло и да се предприемат съответните мерки, главно диетични за намаляване на този риск.

4. 5. Лекарствени и други взаимодействия

В зависимост от степента на риска, едновременната употреба на проконвулсантни лекарствени продукти или които понижават епилептогенния праг е неепрепоръчителна или противопоказана. Това са повечето антидепресанти (имипрамин, селективни серотонинови инхибитори), невролептици (фенотиазини и бутирофенони), мефлоквин, бупропион, трамадол.

Противопоказани комбинации

+ Мефлоквин

Риск от появата на припадъци поради увеличен метаболизъм на валпроева киселина и конвулсивен ефект на мефлоквин.

Неепрепоръчителни комбинации

+ Ламотрижин

Увеличен риск от сериозни кожни реакции (синдром на Lyell's).

Увеличени плазмени нива на ламотрижин (намален чернодробен метаболизъм от натриев валпроат).

Ако тази комбинация е наложителна, се изисква строг клиничен контрол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

+ Карбамазепин

Увеличаване на плазмените концентрации на активните метаболити на карбамазепин с признаци на предозиране. Намаляване на плазмените концентрации на валпроева киселина поради увеличен чернодробен метаболизъм на карбамазепин.

Клинично наблюдение, измерване на плазмените концентрации и коригиране на дозировката на двата антиепилептични лекарствени продукти.

+ Карбипенеми, монобактами: меропенем, панипенем, чрез азтреонам, имипенем.



Риск от появата на конвулсии, поради намаляване на плазмената концентрация на валпроева киселина.

Клинично наблюдение, измерване на плазмените концентрации и евентуално коригиране на дозировката на валпроева киселина по време на лечение с антиинфекциозни продукти, както и след тяхното прекъсване.

+ Фелбамат

Увеличени серумни концентрации на валпроат, с риск от предозиране.

Клинично наблюдение, лабораторен контрол и коригиране дозировката на валпроат по време на лечението с фелбамат и след неговото прекъсване.

+ Фенобарбитал, примидон

Депакин увеличава концентрацията на фенобарбитал или примидон в плазмата (поради инхибицията на чернодробния катаболизъм) с признаци на предозиране, особено при деца. Намаляване на плазмената концентрация на валпроева киселина, поради увеличен чернодробен метаболизъм на фенобарбитал или примидон.

Затова се препоръчва клинично наблюдение през първите 15 дни от комбинираното лечение с бързо намаляване на дозата фенобарбитал или примидон, при появата на седация. При седация е желателно да се определят плазмените нива на фенобарбитал или примидон.

+ Фенитоин

Изменение в плазмените концентрации на фенитоин. Риск от намалени плазмени концентрации на валпроева киселина поради увеличен чернодробен метаболизъм на фенитоин.

Затова е препоръчително клинично наблюдение, измерване на плазмените концентрации и коригиране на дозата на двата антиепилептика.

+ Топирамат

Риск от поява на хиперамонемия или енцефалопатия, основно свързани с валпроева киселина при комбинация с топирамат.

Редовно клинично и лабораторно наблюдение в начало на лечението и при наличие на симптоми.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

+ Нимодипин

Начин на прилагане: (перорално, и чрез екстраполарна инжекция): усилване на хипотензивния ефект на нимодипин чрез увеличаване на плазмената концентрация (намаляване на метаболизма на валпроевата киселина).

Други взаимодействия:

+ Перорални контрацептиви

Поради липса на ензим индуциращ ефект, натриев валпроат не редуцира ефективността на естропрогестатимни агенти при жени, приемащи контрацептиви.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

1. *Риск, свързан с епилепсията и антиепилептиците:*

При майки с епилепсия, приемащи антиепилептични лекарствени продукти, честотата на малформациите на плода е от 2 до 3 пъти по-висока от тази, наблюдавана в общата популация (приблизително 3%). Увеличен брой деца с малформации се наблюдава при комбинирана лекарствена терапия, като не може да се прецени риска от самата терапията или от самото заболяване.

Най-често срещаните малформации са устни цепки и кардиоваскуларни малформации.

Рязкото спиране на антиепилептичното лечение трябва да се избягва, тъй като може да повиши риска от епилептични припадъци при пациентата, с неблагоприятен последици както за майката, така и за плода.

2. *Риск свързан с натриев валпроат:*

При животни: тератогенния ефект е демонстриран при мишки, плъхове и зайци.

При хора, натриев валпроат изборително предизвиква предизвиква дефекти на невралната хорда: миеломенингоцеле, спина бифида, т.е. малформации, чиято антенатална диагностика е възможна.

Честотата на тези ефекти е между 1% до 2%.

Наблюдавани са няколко случая на лицев дисморфизъм и малформации на крайниците (главно редуционни).

Честотата на тези ефекти не е установена напълно.

Във връзка с горните данни:

- Няма основание, жени с епилепсия и лекувани с натриев валпроат да се съветват да не забременяват.

- При жени желаещи бременност е препоръчително да се обсъдят показанията за антиепилептична терапия;

- При бременност антиепилептичното лечение с натриев валпроат не се прекъсва, в случай че е ефективно. Препоръчва се монотерапия; използва се минималната ефективна дневна доза разпределена на няколко приема.

- Все още не е доказано, че фолиева киселина предпазва от дефекти на невралната хорда при бременни жени с епилепсия и на терапия с валпроат. За това антенатална диагностика на невралната хорда се прави в случай на лечение с валпроат по време на първия месец от бременността, независимо дали пациентката е приемала или не фолиева киселина.

Необходимо е специализирано антенатално наблюдение за установяване на евентуален дефект на невралната хорда.

3. **Риск за новородени**

Антиепилептиците са увеличили случаите на хеморагичен синдром при новородени. Този синдром вероятно не е свързан с витамин К недостатъчност, трябва да се разграничи от намалението на витамин-К факторите, предизвикане



от фенобарбитал и ензимни индуктори. Този синдром вероятно не е свързан с витамин К недостатъчност.

Поради тази причина, тромбоцитния брой, серумното ниво на фибриногена, и коагулационните фактори (АТТР) преди раждане трябва да се изследват. Получените нормални стойности от изследванията не изключва възможността от изменения в хемостазата при новороденото, поради което изследване на тромбоцитния брой, нивото на фибриноген в плазмата и тестове за коагулация (АСТ) се правят след раждане.

Усложненията по време на раждане водят до повишен риск от хеморагия.

Кърмене

Много малко количество от натриев валпроат преминава в майчиното мляко. До момента има докладван 1 случай на тромбоцитопения, регресирала след прекратяване на кърменето при 3 месечно бебе. Въз основа на литературни данни и клиничен опит върху малък брой хора, появата на други нежелани ефекти при кърмачета не са показани. При монотерапия с валпроат, кърмене може да се планира, но трябва да се вземат предвид нежеланите странични ефекти (хематологични и чернодробни нарушения).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са уведомени за риска от сънливост, особено при антиконвулсанта политерапия или при комбинация с други лекарствени продукти, предизвикващи сънливост (виж т.4.5).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Малко след направената инжекция, чувство на гадене или замаяност могат да се появят, и да изчезнат след няколко минути;
- Риск от локални тъканни некрози на мястото на инжектиране;
- Редки случаи на панкреатит са били докладвани, налагащи ранно прекъсване на лечението. Изходът понякога е фатален (виж 4.4)
- Чернодробна дисфункция (виж 4.4)
- Тератогенен риск (виж Бременност)
- Редки случаи на обратим паркинсонизъм;
- Описани са много редки случаи на когнитивни нарушения с незабележимо и постепенно начало (които е вероятно да прогресират до пълна клинична картина на деменция), обратими няколко седмици до няколко месеца след прекратяване на лечението;
- Объркване или конвулсии: описани са няколко случая на ступор или летаргия водещи до временна кома (енцефалопатия), изолирана или свързана с увеличена честота на припадъците при лечение с натриев валпроат. Тези случаи намаляват при прекъсване на лечението или намаляване на дозата.



са най-чести при комбинирана терапия (особено с фенобарбитал) или при рязко повишаване на дозата на валпроат;

- Храносмилателни смущения (гадене, болки в стомаха) се наблюдават при някои пациенти в началото на лечението, като те обикновено отзвучават след няколко дни без прекъсване на терапията.

- Случаи на изолирана и умерена хиперамонемия без промени във функционалните чернодробни тестове, особено при комбинирано лечение са били често наблюдавани, но не налага спиране на лечението. Последното усложнение може да се комбинира с неврологични симптоми (състояния на кома). В тези случаи се провеждат допълнителни изследвания (виж 4.4);

- Преходни или свързани с дозата нежелани реакции: косопад, фин позиционен тремор и сънливост,

- Случаи на главоболие са били докладвани,

- Случаите на доза-зависима тромбоцитопения, която най-често се установява при рутинни изследвания и няма клинични последици.
В случай на асимптомна тромбоцитопения, намаляване дозата на натриев валпроат спомага за регресията на тромбоцитопенията, когато това се позволява от тромбоцитния брой и клиничното повлияване на епилепсията;

- Без съществуваща клинична симптоматика и обикновено при високи дози може да се регистрират изолирано намаление на фибриногена или удължаване на времето на кървене (натриевия валпроат има инхибиторен ефект върху втората фаза на тромбоцитната агрегация). По-рядко: анемия, левкопения, макроцитемия или панцитопения.

- Кожни реакции: екзантематозен обрив, в редки случаи синдром на Lyell, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе;

- В редки случаи бъбречно нарушение е било наблюдавано;

- Редки случаи на загуба на слуха, която може да бъде обратима или не;

- Редки случаи на обратим косопад,

- Много редки случаи на периферен оток са били докладвани,

- Увеличаване на телесното тегло, като риск от развитието на поликистозен яйчник, затова се препоръчва особено внимателно следене на телесното тегло при жени (виж 4.4).

- Аменорея или нередовни цикли.

4.9 Предозиране

Клиничните белези на остро предозиране обикновено включват различни по тежест тиха кома с мукулна хипотония, хипорефлексия, мидоза и



дихателна функция. Няколко случая на повишено вътречерепно налягане, свързано с появата на оток са били описани.

Болничните мероприятия при предозиране включват: стомашна промивка, която е ефективна до 10-12 час след приема, поддържане на диуреза, сърдечен и респираторен контрол. При много тежки случаи може да се приложи диализа. При масивно предозиране може да настъпи смърт; но обикновено изходът е благоприятен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АНТИЕПИЛЕПТИК

(АТС : N03AG01)

Ефектът на валпроат е главно върху централната нервна система.

Тези антиконвулсантни свойства действат при различни модели конвулсии при животни и епилепсии при хора.

Експериментални и клинични проучвания на валпроат показват два вида механизъм на действие:

Първият има пряк фармакологичен ефект, свързан с концентрациите на валпроат в плазмата и мозъка.

Вторият е индиректен и най-вероятно е свързан с метаболитите на валпроат, намиращи се в мозъка, изменения в невротрансмитерите или директен мембранен ефект. Приета е хипотезата за увеличаване нивата на GABA след прием на валпроат.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Различни фармакокинетични проучвания проведени с валпроат са показали, че:

- бионаличността на натриев валпроат при венозно приложение е около 100%.
- обема на разпространение се определя от бърз обмен между кръвта и екстрацелуларната течност. Валпроат преминава в цереброспиналната течност и мозъка,
- полуживотът му е около 15-17 часа,
- за терапевтична ефективност е необходима минимална плазмена концентрация равна на 40-50 mg/l и варира между 40 и 100 mg/l. При плазмени нива над 200 mg/l дозата трябва да се намали,
- при перорално приложение "steady state" плазмена концентрация се достига за 3-4 дни; при инжекционно прилагане се достига за няколко минути и се поддържа с интравенозна инфузия.
- валпроат се свързва във висока степен с плазмените протеини, което зависи от дозата и насищането,
- натриевият валпроат главно се екскретира през урината след метаболитизиране чрез глюкуроконюгация и бета- оксидация,



- молекулата на валпроат може да бъде диализирана, но се екскретира само свободната форма (приблизително 10%).
- Валпроат не индуцира ензимите от метаболитната система, включваща цитохром Р 450 — за разлика от повечето други антиепилептични средства той не ускорява своето собствено разграждане, нито това на други вещества, напр. естрогени, прогестерони и антивитамин К.

6. Фармацевтични данни

6.1 Помощни вещества

Разтворител: за ампула:

Water for injections q.s 4 ml

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са наблюдавани.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия за съхранение

Интравенозен Депакин трябва да се съхранява на стайна температура (под 25°C); инфузионният разтвор се дължи на температура между 2 и 8°C преди употреба (максимално до 24 часа).

6.5 Данни за опаковката

Всяка опаковка съдържа:

4 флакона с прах (натриев валпроат 400 mg/флакон)

4 ампули с разтвор (вода за инжекции 4 ml /ампула)

6.6 Препоръки при употреба

Приложения разтвор се инжектира, изчаква се разтварянето и се изтегля определената доза.

Концентрацията на така приготвения натриев валпроат е 95 mg/ml.

Така приготвеният медикамент трябва да се приложи най-късно до 24 часа. Неупотребеният медикамент се изхвърля.

Интравенозен Депакин се прилага чрез бавна интравенозна инжекция или чрез инфузия като се използва самостоятелна линия в случай, че се вливат и други медикаменти.

Установени са физико-химични съвместимости със следните разтвори:

- физиологичен разтвор, 0,9 mg на 100 ml.
 - декстроза, 5 g на 100 ml
 - декстроза, 10 g на 100 ml
 - декстроза, 20 g на 100 ml
 - декстроза, 30 g на 100 ml
 - декстрозо-солев разтвор: 2,55 g декстроза и 0,45 g NaCl на 100 ml
 - натриев бикарбонат, 0,14 g на 100 ml
 - трометамол (ТНАМ), 3,66 g + 0,172 g на 100 ml,
- като 400 mg интравенозен Депакин се разтваря в 500 ml от горепосочените разтвори (с изключение на трометамол: 250 ml)



Интравенозният разтвор може да се съхранява в PVC, полиетенови и стъклени банки.

7. Притежател на Разрешението за употреба

Sanofi-Synthelabo France
174 Avenue de France
75013 Paris
France

8. Регистрационен номер

Reg. № 960 03 03

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт
(подновяване на разрешението за употреба)**

29.11.1996/17.09.2003

10. Дата на последна актуализация на текста

Януари 2005

