

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11560/07.10.05	
682/27.09.05	<i>Мил</i>

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CONVULEX 500 mg Capsules

КОНВУЛЕКС 500 мг. Капсули

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула CONVULEX 500 mg съдържа 500 mg валпроева киселина

Списък на помощните вещества – виж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки стомашно устойчиви капсули.

Овални, ентросолвентни, желатинови капсули с тъмно-розов цвят и отпечатано върху тях „500“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Епилепсия

Лечение на първично генерализирани епилептични пристъпи, вторично генерализирани епилептични пристъпи и парциални епилептични пристъпи.

Биполярни разстройства

Лечение и профилактика на манийни епизоди при биполярни разстройства.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Капсулите се приемат цели, с малко течност, по време или след хранене.

За индивидуално определяне на дозата могат да се използват различни дозови форми на Convulex capsules.

Епилепсия

Като правило се препоръчва дневната доза да се раздели на няколко приема. При монотерапия с валпроева киселина цялата дневна доза може да се приложи еднократно дневно – вечер (до максимална доза 15мг/кг/24ч)

Определането на дневната доза зависи от възрастта на пациента и телесното му тегло. Определянето на оптималната доза зависи от овладяването на пристъпите; не се налага рутинно изследване на плазмените нива. От друга страна определянето им би било полезно при незадоволителен контрол на пристъпите или при очакване на странични ефекти (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

Монотерапия

При възрастни: Започва се с начална доза от 600 мг (5 – 10 мг/кг) дневно, последвано от постепенно увеличаване на дозата с 5 – 10 мг/кг в 3 – 7 дневен интервал до овладяване на пристъпите. Като цяло границите на дозата са между 20 – 30 мг/кг/24ч. Ако в тези граници не се постигне задоволителен контрол на пристъпите, то в последствие дозата може да се увеличи.

При деца: Започва се с начална доза 10 – 20 мг/кг дневно, последвано от постепенно увеличаване на дозата с 5 – 10 мг/кг за 3 – 7 дневен период до овладяване на пристъпите. Като цяло границите на дозата са между 20 – 30 мг/кг на ден. В индивидуални случаи може да се наложи прием на дози по-високи от 40мг/кг/24ч, при което е необходимо редовно да се наблюдават хематологичните и биохимични показатели.

Деца над 20 кг: Препоръчителната дневна доза е 300 мг на ден.

При деца могат да се прилагат и течните форми на Convulex при необходимост от титриране на дозата.



При пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката на валпроата може да се променя при пациенти в напреднала възраст. Дозата трябва да бъде определена в зависимост от контрола на пристъпите. (вж. също точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

*Препоръчителни дози на валпроата
(ориентировъчна таблица)*

Възраст	Телесна маса (кг)	Средна доза (мг/ден)
3 – 6 месеца	~ 5.5 – 7.5	150
6 – 12 месеца	~ 7.5 – 10	150 – 300
1 – 3 години	~ 10 – 15	300 – 450
3 – 6 години	~ 15 – 20	450 – 600
7 – 11 години	~ 20 – 40	600 – 1200
12 – 17 години	~ 40 – 60	1000 – 1500
Възрастни (включително и пациенти в напреднала възраст)	≥ 60	1200 - 2100

При пациенти с бъбречна недостатъчност и/или нарушена чернодробна функция: Може да е необходимо редуциране на дозата. Тя трябва да се определя в зависимост от клиничната картина, тъй като проследяването на плазмените концентрации може да доведе до заблуда. (вж. също 5.2. Фармакокинетични свойства).

Комбинирана терапия:

При започване на лечение с Convulex capsules при предварително лекувани пациенти с други антиконвулсанти, дозата на предишния антиепилептичен медикамент трябва постепенно да се намалява, а тази на Convulex capsules респективно да се повишава до достигане на желаните стойности за период от около 2 седмици. Ако Convulex capsules се използват в комбинация с антиконвулсанти, които повишават активността на чернодробните ензими (например фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин), може да е необходимо завишаване на дозата с 5 – 10 мг/кг/ден.

При спиране на лечението с ензимни индуктори, продължителен контрол на пристъпите може да се постигне и с намалена доза Convulex capsules. При едновременна употреба на барбитурати в комбинация с Convulex capsules, особено ако се появят състояния на седация (най-вече при деца) е препоръчително да се намали дозата на барбитуратите.



Биполярни разстройства

Не са провеждани клинично-контролирани проучвания с деца, юноши и пациенти над 65 годишна възраст за индикацията биполярни разстройства.

Биполярни разстройства: (Само при възрастни)

Начално лечение: Препоръчителната начална доза е 600 – 900 мг на ден, разделена в няколко приема. Силно възбудени пациенти може да бъдат лекувани с до 1500 мг на ден. Постепенното увеличаване на дозата да се извършва в интервал от 2 – 4 дни и да се придружава от мониториране на плазмените нива (обичайните терапевтични стойности са в границите 50 – 125 мг/л) до постигане на клинично подобрене или до появата на странични ефекти.

Превенция на релапс: Дневните дози са между 1000 и 2000 мг.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към валпроева киселина, натриев валпроат или към някоя от другите съставки;
- настоящо чернодробно заболяване;
- фамилна анамнеза за нарушена чернодробна функция свързана с употреба на лекарствено средство;
- чернодробна порфирия;

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Нарушения във функцията на черния дроб: Преди започване на лечение и по време на първите 6 месеца от самото лечение трябва да се извършва периодично следене на параметрите на чернодробната функция при високо рискови пациенти и при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване – тези пациенти трябва да са под непрекъснато клинично наблюдение (вж. също 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Лабораторните показатели за изследване на чернодробната функция трябва да включват протромбиново време, трансаминази и/или билирубин и/или продукти на разградения фибриноген. Първоначално може да се наблюдава преходно повишаване на трансаминазите, което се нормализира при редукция на дозата.

Пациенти с отклонения в биохимичните показатели трябва да се проследяват клинично с периодично тестване на чернодробните показатели до нормализиране на стойностите.



При абнормно удължено протромбиново време, особено свързано с други абнормни показатели е желателно прекъсване на лечението.

Има случаи на нарушаване на чернодробната функция и чернодробна недостатъчност с фатални последици при пациенти лекувани с валпроева киселина. Най-рискова група са децата, особено тези под 3 годишна възраст и тези с вродени обменни и дегенеративни заболявания, органични мозъчни увреждания и тежки епилептични пристъпи с умствена изостаналост. Голяма част от тези инциденти се случват в първите шест месеца от началото на лечението, основно между 2-ра и 12-та седмици, като обикновено са свързани с комбинирана антиконвулсивна терапия. При тази група пациенти се препоръчва монотерапията.

В ранните етапи на чернодробната недостатъчност клиничната картина е по-полезна в поставянето на правилната диагноза от лабораторните показатели. Сериозно или фатално чернодробно заболяване в началото обикновено се предшества от неспецифични симптоми с внезапно начало, като загуба на контрол над пристъпите, обща неразположеност, слабост, вялост, отоци, анорексия, повръщане, коремни болки, сънливост, жълтеница. Тези симптоми са показател за незабавно спиране на приемането на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат веднага с лекувания ги лекар при появата на подобни симптоми. Все още не е изяснено какви изследвания биха предсказали подобно поведение, но се смята, че това могат да бъдат лабораторните показатели отразяващи белтъчния синтез, като протромбиново време.

При пациенти с нарушена чернодробна функция всяко едновременно използване на салицилати и валпроат трябва да се преустанови, тъй като се ангажира един и същ метаболитен път и така се увеличава риска от развитие на чернодробна недостатъчност.

Хематологични нарушения: Преди началото на терапията с Convulex и също така преди хирургическа интервенция е необходимо да се проведат кръвни изследвания (пълна кръвна картина, време на кръвене и коагулационни тестове) за да се установи съществува ли риск от усложнения в следствие на кръвоизливи (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Пациенти с анамнеза за костно-мозъчно заболяване трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение.

Нарушения на функцията на панкреаса: Редки са случаите на тежък панкреатит с фатални последици. Рискът от фатален изход е най-голям при малки деца и намалява с



възрастта. Тежките епилептични пристъпи и тежки неврологични нарушения в комбинация с антиконвулсивна терапия са рисков фактор за развитието на тежък панкреатит. Ако панкреатита се съпровожда с развитие на чернодробна недостатъчност рискът от фатален изход се увеличава. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към техния лекар ако се появят симптоми предполагащи развитието на панкреатит (коремни болки, гадене, повръщане). Тези пациенти трябва да бъдат подложени на изследвания (включително серумна амилаза). При установяване на панкреатит лечението с валпроева киселина трябва незабавно да се прекрати. Пациенти с анамнеза за заболяване на панкреаса трябва да са подложени на непрекъснато клинично наблюдение (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Напълняване: Лечението с валпроева киселина много често води до значимо и прогресивно напълняване. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат съветвани какви стъпки да предприемат за редуциране на телесната маса.

Системен лупус еритематодес: В редки случаи валпроевата киселина може да предизвика развитието на системен лупус еритематодес или да влоши съществуващия такъв.

Хиперамонемия: При съмнение за дефицит на ензими от цикъла на уреата трябва да се проведат изследвания преди началото на терапия с валпроева киселина поради риск от развитието на хиперамонемия.

Тироидни хормони: В зависимост от плазмената си концентрация валпроатът може да измести тироидните хормони от местата им на свързване с плазмените протеини и така да повиши метаболизма им. Това може да доведе до поставяне на погрешна диагноза хипотиреоидизъм.

Бременност: Жени в детеродна възраст не трябва да започват лечение с валпроева киселина без съвет от специалист невролог. Валпроевата киселина е антиепилептичен медикамент на избор при определени типове епилептични пристъпи, като генерализирани пристъпи с или без миоклонус и фотосензитивност. При епилепсия с парциални пристъпи валпроевата киселина е средство за лечение при пациенти показали резистентност към другите антиконвулсанти. Жени, които имат вероятност да



забременеят или планират бременност, трябва да се консултират със специалист поради потенциалния тератогенен ефект за плода (вж. точка 4.6. Бременност и лактация).

Пациенти с диабет: Тъй като валпроатът се елиминира основно през бъбреците, от части под формата на кетотела, може да се получат фалшиво положителни резултати при изследване на урината при съмнение за диабет.

Епилепсия: Внезапно прекъсване на лечението с валпроат може да доведе до увеличаване на честотата на пристъпите.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ефекти на валпроата върху други медикаменти

- Невролептици, МАО-инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини

Валпроатът може да усилва действието на други психотропни вещества като невролептици, МАО-инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини. Поради това се препоръчва клинично наблюдение и регулиране на дозата когато е необходимо.

- Алкохол

Валпроатът може да засили ефектите на алкохола.

- Фенобарбитал

Валпроат увеличава плазмената концентрация на фенобарбитал (посредством инхибиране на чернодробния метаболизъм) и може да доведе до сънливост, особено при деца. Препоръчва се постоянно клинично наблюдение особено в първите 15 дни от комбинираното лечение. При поява на ефекти на седация дозата на фенобарбитала трябва незабавно да се понижи. Ако е необходимо може да се определи плазмената концентрация на фенобарбитала.

- Примидон

Валпроатът повишава плазменото ниво на примидона като така утяжнява страничните му ефекти (седативност). Тези симптоми обикновено изчезват при продължително лечение. Препоръчва се клинично наблюдение в първите дни на комбинирано лечение и регулиране на дозировките при необходимост.

- Фенитоин

Валпроатът намалява общата плазмена концентрация на фенитоина. При това се увеличава свободната му форма, което може да доведе до поява на симптоми на предозиране (валпроатът измества фенитоина от мястото му на свързване с плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично



проследяване. При определяне на плазмената концентрация на фенитоина е важно да се определи и свободната му фракция.

- *Карбамазепин*

Има съобщения за клинична токсичност при едновременното прилагане на валпроат и карбамазепин, тъй като валпроатът може да потенцира карбамазепиновата токсичност. Препоръчва се внимателно клинично проследяване особено в началото на комбинираната терапия и съответно регулиране на дозите при необходимост.

- *Ламотрижин*

Валпроатът може да понижи метаболизма на ламотрижин и да повиши средния му полуживот. При необходимост е добре да се регулират дозите (дозата на ламотрижина да се намали). Комбинацията от ламотрижин и валпроат може да повиши риска от развитие на (тежки) кожни реакции особено при деца.

- *Зидовудин*

Валпроатът може да завиши плазмената концентрация на зидовудина и така да повиши токсичността му.

- *Витамин К-зависими антикоагуланти и ацетилсалицилова киселина*

Антикоагулантният ефект на варфарина, другите кумаринови антикоагуланти и антиагрегантният ефект на ацетилсалициловата киселина могат да бъдат засилени поради изместването от местата им на свързване с плазмените протеини от валпроата. Протромбиновото време трябва да бъде често проследявано при приемането на орални антикоагуланти.

- *Темозоломид*

Едновременното приемане на темозоломид и валпроат може да доведе до леко понижаване на клирънса на темозоломида, което е без клинично значение.

Ефекти на други медикаменти върху валпроата

Антиконвулсанти, действащи като ензимни индуктори (включително *фенитоин*, *фенобарбитал*, *карбамазепин* и *примидон*), понижават плазменото ниво на валпроата. В случаи на комбинирана терапия е желателно дозата да бъде регулирана в зависимост от плазмената концентрация.

От друга страна едновременното прилагане на валпроат и *фелбамат* може да доведе до повишаване плазменото ниво на валпроата, поради това дозата на валпроата трябва внимателно да се следи.



Мефлоквин и хлороквин могат да снижат прага на възбудимост на ЦНС. В допълнение *мефлоквин* може да понижи плазмените нива на валпроата. В такива случаи дозата на валпроата трябва да се регулира при необходимост.

В случаи на едновременна употреба на валпроева киселина и *вещества с висок афинитет към плазмените протеини (напр. Ацетилсалицилова киселина)*, може да се повиши фракцията на свободната валпроева киселина.

При едновременна употреба с *циметидин и еритромицин* може да се повиши плазменото ниво на валпроата, поради забавения чернодробен метаболизъм.

Карбапенемите могат да понижат плазменото ниво на валпроата под терапевтичните граници. Ако е абсолютно необходимо едновременното прилагане на тези антибиотици и валпроат, трябва внимателно да се следят плазмените нива.

Холестираминът може да понижи абсорбцията на валпроевата киселина.

Други взаимодействия

Препоръчва се внимателно използване на валпроат с нови антиепилептични медикаменти, чиято фармакодинамика е все още неизяснена.

Валпроатът не активира значимо чернодробните ензими, поради което не повлиява действието на оралните контрацептиви.

4.6. Бременност и кърмене

4.6.1.Бременност:

От опита при лечение на майки с епилепсия, рисковете свързани с употребата на валпроат по време на бременността са както следва:

- Риск свързан с епилепсията и с антиепилептичните медикаменти

При децата радени от майки с епилепсия получаващи антиепилептично лечение общият брой на малформациите е 2 – 3 пъти по-висок от този в общата популация (3%). Въпреки повишения брой на малформации съобщавани при комбинирано лечение все още не е изяснена относителната роля на самото заболяване и на лечението при развитието им. Най-често докладвани са „заешка устна” и сърдечносъдови малформации.

Епидемиологични проучвания са показали връзка между вторматочна експозиция на валпроева киселина и забавяне в развитието на плода. За това, обаче, може да допринесе и майчината епилепсия, и този факт прави трудно да се определи абсолютния принос на антиепилептичното лечение за развитието на този риск. Все пак въпреки споменатите данни, внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва,



защото това може да отключи нови пристъпи, които могат да навредят, както на майката, така и на плода.

- Рискове свързани с валпроата:

При експерименти с животни, тератогенен ефект е наблюдаван при мишки, плъхове и зайци. При тях е доказана връзката със стойностите на пиковите плазмени концентрации и индивидуалната доза, и развитие на дефекти на невралната тръба.

При хора е наблюдаван по-висок процент на вродени аномалии (случаи на лицев дисморфизъм, хипоспадия или множествени малформации особено в развитието на крайниците) при деца родени от майки с епилепсия на лечение с валпроат.

Валпроат се свързва с дефекти на невралната тръба като миеломенингоцеле и спина бифида. Тези инциденти са с установен дял от 1 до 2%.

- Заключение във връзка с така изложените данни

Когато жена планира бременност това налага преоценка на антиепилептичното и лечение. Жени в детеродна възраст трябва да бъдат предупреждавани за рисковете и ползите от продължаване на лечението по време на бременността.

Има доказателства, че приемане на соли на фолиевата киселина преди началото на бременността от жени с висок риск, намаляват развитието на дефекти на невралната тръба. Въпреки че не съществуват доказателства за такава полза при жени получаващи антиепилептични медикаменти, те трябва да бъдат съветвани да започнат да вземат фолиева киселина (5mg) възможно най-рано след прекъсване на контрацепцията.

Има доказателства в подкрепа на факта, че монотерапията е за предпочитане при лечението на бременни. Трябва да се преразгледа дозировката на медикамента и да се използват възможно най-ниските ефективни дози, разделени в няколко приема, тъй като рискът от абнормно протичане и изход от бременността се свързва с висока обща дневна доза, както и с индивидуалната доза. Инцидентността за развитие на дефекти на невралната тръба расте с дозата особено при дози над 1000 mg/ден. Разделянето на дневната доза в няколко приема през ден, както и използването на формули с удължено освобождаване са за предпочитане, за да се избегнат високите пикови стойности на плазмените нива. По време на бременността антиконвулсивното лечение с валпроат не трябва да се прекъсва ако е ефективно. Препоръчва се назначаването на пренатално мониториране от специалист за ранно установяване на дефекти на невралната тръба и развитието на малформации. Бременностите трябва внимателно да се следят с ултразвук или друга подходяща техника (вж. точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба)



- Рискове за новороденото

Наблюдавани са много редки случаи на развитие на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са били лекувани с валпроат по времена бременността. Хеморагичния синдром се свързва с хипофибриногенемия. Докладвани са случаи на афибриногенемия с фатален изход. Тези ефекти се свързват най-вече с намаляването на факторите на кръвосъсирване. Този синдром, обаче, трябва да се дистанцира от намаляването на витамин К – зависимите фактори, причинено от фенobarбитал и други антиепилептични медикаменти с ензим-индуциращ ефект.

Поради тези причини се препоръчва следенето на броя на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена, коагулационния статус и факторите на кръвосъсирване при новородените.

4.6.2. Кърмене

В майчиното мляко се откриват много ниски концентрации на валпроат (1% – 10% от стойностите на плазмената концентрация). До сега проследяването на деца кърмени от майки на лечение с валпроат не показва клинични ефекти. Следователно лечението с валпроат не се смята за контраиндикация за кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В голяма част от случаите овладяването на пристъпите в следствие на лечението с валпроат позволява на пациентите да вземат активно участие в движението.

Шофьорите и пациентите, работещи с машини трябва да са предупредени за преходната сънливост при комбинираното лечение с няколко антиконвулсанта или при едновременната употреба на бензодиазепини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кръв и лимфна система: Валпроатът инхибира втората фаза на тромбоцитната агрегация и така води до удължаване времето на кръвене, а често и до тромбоцитопения. Тези ефекти обикновено се свързват с дози по-високи от препоръчителните и са обратими. Тромбоцитопатия поради дефицит на фактор VIII / фактор на von Willebrand / може да доведе до удължаване времето на кръвене. Наблюдавани са и изолирани случаи на намален фибриноген. Често се съобщава за леко обратимо потискане на костния мозък. Появата на спонтанни синини и кръвене е сигнал за преустановяване на лечението до изясняване на причините за това. Може да се наблюдава агранулоцитоза и понякога лимфоцитоза. Рядко са докладвани случаи на еритроцитна хипоплазия, левкопения и панцитопения. Кръвната картина се възстановява в норма след спиране на лечението.



Нарушения в имунната система: Рядко се съобщава за развитието на васкулит. Има случаи на алергични реакции (от обрив до реакция на свръхчувствителност). Рядко се развива системен лупус еритематодес.

Ендокринни нарушения: Съществуват изолирани случаи на дисменорея и аменорея. Рядко се наблюдава гинекомастия.

Обменни нарушения и проблеми с храненето: Може да се наблюдава хиперамонемия без промяна в чернодробните ензими. Изолирана и нискостепенна хиперамонемия може да се появи често, но е обикновено преходна и не налага прекъсване на лечението. Все пак когато е придружена от симптоми като атаксия, повръщане, замъгляване на съзнанието, лечението с валпроева киселина трябва да се преустанови. Наблюдава се хиперамонемия придружена с неврологични симптоми (вж точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). В редки случаи се наблюдават отоци.

Психиатрични нарушения: Депресия.

Нарушения от страна на нервната система: Рядко се наблюдават странични ефекти като атаксия, световъртеж, и тремор, които са дозозависими.

Има данни за поява на седация, обикновено при комбинация с други антиконвулсанти. При монотерапия се появява изключително рядко, в началото на лечението и обикновено е преходна. Докладвани са редки случаи на вялост и объркване, прогресиращи понякога до ступор и придружени от халюцинации и конвулсии. Рядко са наблюдавани енцефалопатия и кома. Тези състояния обикновено се свързват с използването на голяма стартова доза и бързо титриране на медикамента или при едновременната употреба на други антиконвулсанти, особено фенobarбитал. Те обикновено изчезват и са обратими при намаляване на дозата или прекъсване на приема на медикамента.

Има редки случаи на наблюдавани симптоми от екстрапирамидната система, включително паркинсонизъм, както и обратима деменция свързана с обратима корова атрофия.

Понякога може да се наблюдава повишена будност. Това в общи линии е предимство, но в редки случаи са наблюдавани агресивност, хиперактивност и поведенчески промени.



Докладвани са редки случаи на загуба на слуха (обратимо или необратимо), както и поява на шум в ушите, въпреки че не е доказана неоспоримата им връзка с приемането на валпроева киселина.

Рядко се наблюдава главоболие и нистагъм.

Стомашно-чревни нарушения: Срещат се редки случаи на панкреатит, дори с фатален изход (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При употребата на валпроева киселина се наблюдава повишен апетит и значимо и прогресивно напълняване (вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). В началото на лечението може да се появи дразнене от страна на стомаха. Има случаи на гадене, повръщане, диария, анорексия и запек при употреба на валпроат.

Нарушения от страна на черния дроб и жлъчката: В началото на лечението може да се появи преходно повишаване на трансаминазите. Рядко се съобщава за чернодробна увреда с фатални последици при приемането на валпроева киселина (вж. точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Рядко се наблюдава порфирия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: При някои пациенти си наблюдава преходен косопад. Този ефект не е дозозависим. След около 6 месеца започва израстването на нова коса, но тя може да е по-къдрава от преди. Рядко се наблюдава порфирия. Прекомерно окосмяване и поява на акне са докладвани много рядко.

При употребата на валпроат рядко се наблюдава екзантема. Изключения са реакции като епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.

Нарушения свързани с отделителната система: При лечение с валпроева киселина рядко е наблюдаван обратим синдром на Фанкони (нарушение във функциите на проксималните бъбречни тубули водещо до глюкозурия, аминокиселинурия, фосфатурия и урикурия).

4.9. Предозиране

Известни са случаи на инцидентно или преднамерено предозиране на медикамента. При плазмени концентрации 5 -6 пъти по-високи от максималните терапевтични стойности, други симптоми освен гадене, повръщане и замаяност, е малко вероятно да се наблюдават.

При предозиране със стойности на плазмените концентрации 10 – 20 пъти над терапевтичните могат да се появят сериозно потискане на ЦНС и дишането (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства). Тези симптоми могат да варират в значителна степен.



Съобщавани са гърчове при много високи плазмени нива на валпроата. Има данни за развитието на мозъчен оток със симптоми на повишено интракраниално налягане. Няколко смъртни случаи са докладвани след особено голямо предозиране.

При предозиране с валпроева киселина се препоръчва болнично лечение, включващо предизвикване на повръщане, стомашна промивка, асистирана вентилация и други мерки за подържане на жизнените функции. Успешно могат да се приложат хемодиализа и хемоперфузия. Използва се също и интравенозен налоксон и орално прилагане на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, производни на мастни киселини
АТС код: N03A G01

Валпроевата киселина е антиконвулсант.

Най-вероятният механизъм на действие е потенциране на инхибиторната роля на гама-амино-маслената киселина (ГАМК) чрез повлияване на по-нататъшния синтез или метаболизъм на ГАМК. Активирането на глутамат декарбоксилазата и инхибирането на ГАМК-трансаминазата води до значително увеличаване на количеството ГАМК в синаптозомите и синаптичното пространство. Като инхибиторен невромедиатор ГАМК потиска пре- и постсинаптичния разряд и така не позволява разпространение на конвулсивната активност. Психотропното действие на валпроата води до подобрена моторна координация и по-силна способност за концентрация.

Добрата ефективност и бързо действие на валпроевата киселина при овладяване на манийните фази при пациенти с манийно-депресивни (биполарни) разстройства е доказано в множество плацебо-контролирани клинични проучвания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Разтварянето на ентერосолвентните капсули и абсорбцията на активната им съставка се извършва в тънките черва. Абсолютната бионаличност на препарата е почти 100%. Пикови плазмени нива се достигат след около 2 – 3 часа след приемането. Едновременното приемане на храна не води до промяна в количеството на абсорбирано вещество. В зависимост от дозовия интервал стабилно плазмено ниво се достига на 2 – 4 ден от началото на терапията. Ефективните плазмени нива са в границите 40 – 100 мг/л (278 – 694 $\mu\text{mol/l}$) при пациенти с епилепсия и 50 – 125 мг/л (300 – 750 $\mu\text{mol/l}$) при пациенти с биполарни разстройства.



Наблюдавана е висока интер- и интраиндивидуална вариабилност на плазмените нива на валпроата.

Разпределение

Свързването на валпроата с плазмените протеини е 80 – 95%. При концентрации в плазмата над 100мг/л се увеличава свободната му фракция. Валпроат се разпределя в организма основно чрез кръвта. Концентрацията му в цереброспиналната течност е сравнима с тази на свободната фракция в плазмата. Валпроат преминава плацентарно и се екскретира в кърмата. (1- 10% от общата серумна концентрация).

Метаболизъм

Валпроат се метаболизира в черния дроб основно чрез глюкурониране. Той инхибира цитохром P450 ензимна система.

Екскреция

Основната екскреция на валпроат е през бъбреците под формата на глюкуронидати. Полуживотът му е 10 – 15 часа и е значително по кратък при деца – 6 – 10 часа.

Специални групи пациенти

Възрастни пациенти: Фармакокинетиката на валпроата може да се променя при възрастни пациенти поради повишения обем на телесните течности и намаления капацитет на плазмените протеини, което може да доведе до повишаване на свободната фракция на препарата.

Пациенти с бъбречни заболявания: Поради нарушеното свързване с плазмените протеини при пациенти с бъбречна увреда свободната фракция на валпроата може да се повиши.

Пациенти с чернодробна увреда: Полуживотът на валпроат при пациенти с чернодробна цироза и такива, възстановяващи се от остър хепатит е значително удължен в сравнение с контролни групи, което показва, че клирънса на валпроата при пациенти с чернодробни нарушения е значително забавен.

5.3 .Предклинични данни за безопасност

Изследвания на хроничната токсичност на валпроат са показали намалена сперматогенеза и тестикуларна атрофия при плъхове и кучета. Генотоксични тестове не откриват мутагенен потенциал. Проучвания за канцерогенеза показват повишаване на случаите с подкожни фибросаркоми при мъжки плъхове. Значението на тези открития при хора не е известно. При животни валпроатът ясно е показал тератогенност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Karion 83, глицерол 85%, желатин, титаниев диоксид (Е 171), железен оксид червен (Е172), солна киселина, железен оксид черен (Е172), хидрокси-пропил-метил-целулозо фталеат, дибутил фталеат

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се съхранява в хладилник и да не се замразява. Да се пази от пряка светлина.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви/PVC блистери

CONVULEX 500 mg Capsules: 40 и 100 капсули

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H, Arneithgasse, A-1160, Vienna, Austria

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ЗЛАХМ

CONVULEX 500 mg Capsules: 20000206

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (подновяване на разрешението)

21.06.1994 (06.06.2000)

10 ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Август 2005

11 ИНФОРМАЦИЯ ЗА ОТПУСКАНЕ / РАЗПРОСТРАНЕНИЕ



Разпространява се в аптеките, с рецепта.

