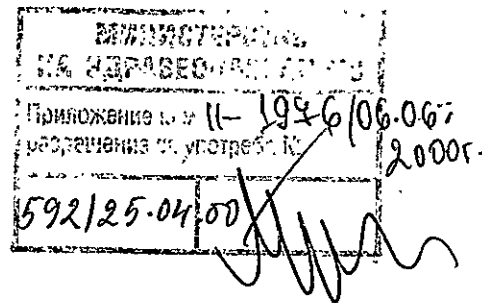


**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**CONVULEX 150 mg капсули**



**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ПРОДУКТА**

CONVULEX 150 mg капсули

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 капсула съдържа 150 mg валпроева киселина

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Капсули за орално приложение.

**4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

**4.1. Терапевтични индикации**

Епилепсия:

- Първично генерализирани припадъци и генерализирани епилепсии

Типове пристъпи:

абсанси

миоклонични пристъпи

първично генерализирани тонично-клонични припадъци

инфантилни спазми

Епилептични синдроми

абсанс-епилепсия

ювенилна миоклонична епилепсия (Janz синдром)

фотосензитивни епилепсии

епилепсия с генерализирани тонично-клонични гърчове при събуждане

синдром на Lennox-Gastaut

синдром на West

- Фокални (парциални) пристъпи и епилепсии с или без вторична генерализация.

Афективни психози:

Лечение на остри манийни епизоди, свързани с манийно-депресивни разстройства.

Мигрена:

Профилактика на мигренозното главоболие, ако други медикаменти не са постигнали очаквания ефект.



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Епилепсия:

Препоръчителната начална доза е 15 мг/кг телесна маса дневно и тя трябва да се повишава бавно с по 5-10 мг/кг телесна маса на седмица, докато пациентът престане да получава пристъпи.

Препоръчителна дозировка: 30 мг/кг телесна маса за денонощие.

Препоръчителна дневна доза за деца:

|             |               |
|-------------|---------------|
| 7.5 - 14 кг | 1 - 3 капсули |
| 14 - 21 кг  | 2 - 4 капсули |
| 21 - 32 кг  | 4 - 6 капсули |

Като правило се препоръчва дневната доза да се раздели на няколко приема. При монотерапия с валпроева киселина, цялата дневна би могла да се прилага еднократно дневно - вечерта (до 15 мг/кг телесна маса дневно).

Препоръчва се мониториране на плазмените нива на медикамента (напр. проверка на комплайанса, определяне на потенциална интоксикация; вж 5.2. Фармакокинетика).

При предварително лекувани пациенти, дозата на предишния антиконвулсантен медикамент трябва да се намалява постепенно.

### Афективни психози: (Само при възрастни пациенти)

Препоръчителната начална доза е 600 - 900 мг дневно, разделена на няколко приема. Силно възбудени пациенти могат да бъдат лекувани с до 1500 мг дневно. Постепенното нарастване на дозата трябва да се извършва на интервали 2 - 4 дни и да бъде придружено с мониториране на плазмените нива (терапевтични граници между 50 и 125 мг/л) до постигане на клинично повлияване или проява на странични ефекти.

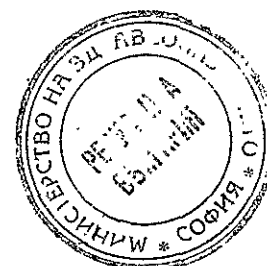
### Мигрена: (Само при възрастни пациенти)

Започва се с доза 300 мг дневно, разделена на няколко приема. Дневната дозировка постепенно се повишава до постигане на желания терапевтичен ефект или поява на странични ефекти. Повечето пациенти се повлияват от 600 - 900 мг/дневно.

При необходимост от прилагане на по-високи дози, могат да се използват капсули Convulex 300 мг и Convulex 500 мг.

### Начин на приложение

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



#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към валпроева киселина, нарушения на функциите на черния дроб или панкреаса.

**Специално внимание** трябва да се обърне на следните състояния:

- предшестващи заболявания на черния дроб или панкреаса, заболявания или поражения на костния мозък;

- хеморагична диатеза;

- нарушена бъбречна функция;

- вродени ензимни дефекти;

- тежки форми на епилептични гърчове;

- деца с умствена изостаналост;

- органични церебрални лезии;

- деца под две години (тъй като те са особено предразположени към чернодробни увреждания; вж 4.8. Нежелани ефекти).

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

Преди започване на лечението, при всяко повишаване на дозата, както и на дву-месечни интервали в хода на лечението трябва да се извършват: тестове за проверка на чернодробната функция, на кръвосъсирването (време на кръвене, Quick тест, плазмен фибриноген, броене на тромбоцитите, тромбоеластограма) и определяне на серумната амилаза и липаза.

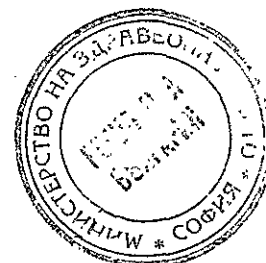
Лечението трябва да бъде преустановено незабавно при поява на някой от следните признаци: хипофибриногемия, нарушения на коагулацията, трикратно повишаване стойностите на трансаминазите, повишение стойностите на алкалната фосфатаза или серумния билирубин, при начални симптоми на токсичен хепатит (патологични стойности на лабораторните показатели заедно с клинични симптоми).

Ако леко се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да се намали дозата на лекарството и едновременно с това да се мониторира чернодробната функция и коагулационните параметри.

Функцията на панкреаса (амилаза, липаза) трябва да бъде проверена преди започване, както и многократно по време на лечението с валпроева киселина, особено при поява на внезапни коремни болки от неизвестен произход, при симптоми на органична лезия или хеморагични нарушения. При първите симптоми на панкреатит (абнормни лабораторни резултати в съчетание с клинични симптоми), лечението трябва да бъде прекратено незабавно.

Бъбречната функция и нивото на остатъчния азот в серума също трябва да бъдат подлагани на редовен контрол.

Тъй като е възможно нарастване на склонността към кръвотечения, то се изисква внимание при хирургични или зъбни интервенции.



Внезапното спиране на лечението с валпроева киселина може да доведе до нарастване на гърчовата активност.

Проведени са неконтролирани клинични проучвания при пациенти над 65 годишна възраст за показанията "афективни психози" и "профилактика на мигренозните пристъпи".

#### **4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия**

Валпроевата киселина измества фенитоина, фенобарбитала и диазепам от залавните им места към плазмените белтъци, което води до нарастване на свободните количества от тези вещества. Метаболизмът на диазепам се подтиска от валпроевата киселина. Нарастват серумните нива на примидона. Ефектът на етосуксимида се потенцира. Фенитоин, фенобарбитал и диазепам водят до повишаване на клирънса и намаляват плазмените нива на валпроевата киселина. Едновременното приложение на карбамазепин може да доведе както до нарастване, така и до спадане на плазмените нива на валпроевата киселина. В редки случаи едновременното приложение на клоназепам може да предизвика появата на абсанс статус. В случаите на комбинирана терапия с други антиконвулсанти е необходимо точното определяне на кръвните нива на лекарството (извършване на лекарствен мониторинг). Едновременното приложение с фелбамат води до нарастване на плазмените нива на валпроева киселина. Едновременното прилагане на ламотрижин увеличава времето за елиминирането му.

Валпроевата киселина потенцира подтискащия ефект върху централната нервна система на някои групи препарати като барбитурати, примидон, невролептици и антидепресанти, както и на алкохола.

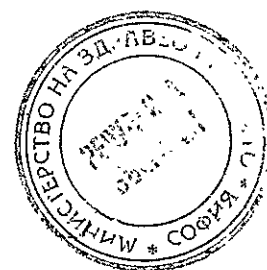
Потенцират се ефектите на инхибиторите на тромбоцитната агрегация (ацетилсалицилова киселина), антикоагулантите от групата на кумарина и на хепарина.

Съгласно някои проучвания, салицилатите изместват валпроевата киселина от залавните и места върху серумните албумини, нарушават нейния метаболизъм и по този начин могат да предизвикат токсични концентрации на валпроева киселина (това има клинично значение особено при деца). Едновременното приложение на хепатотоксични медикаменти може да потенцира страничните ефекти на валпроевата киселина от страна на черния дроб.

Не са известни взаимодействия с оралните контрацептиви.

#### **Ефекти на валпроевата киселина върху лабораторните параметри:**

Валпроевата киселина се елиминира частично чрез урината като кето-метаболит и поради това може да позитивира фалшиво теста за наличие на кетотела в урината у диабетици.



В зависимост от плазмената си концентрация, валпроевата киселина може да доведе до изместване на тироидните хормони от техните залавни места за белтъците и до техния по-ускорен метаболизъм, което би довело до неправилна интерпретация на тестовете, определящи тироидната функция в насока хипотироидизъм.

#### 4.6. Бременност и кърмене

Проучвания върху животни са показали, че валпроевата киселина може да предизвика тератогенност. При хора могат да бъдат наблюдавани дефекти на спиналната тръба (spina bifida). Следователно по време на бременност трябва да бъде прилагана най-ниската ефективна доза валпроева киселина. Комбинацията с други антиепилептични медикаменти трябва да бъде избягвана.

По време на първите три месеца на бременността не трябва да бъде започвана терапия с валпроева киселина. Ако бременната жена вече е започнала приемането на валпроева киселина, лекарството не трябва да бъде спирано внезапно (съществува риск от нарастване на честотата на пристъпите или развитие на статус епилептикус, което крие еднакъв риск за живота на майката и на плода). Плазмените нива на валпроевата киселина трябва да бъдат мониторираны (терапевтични граници).

При индикации, различни от епилепсия, валпроевата киселина трябва да бъде прилагана при бременни само след внимателно прецизиране на ползата и рисковете.

Препоръчва се прекратяване на кърменето.

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

Реактивността може да бъде повлияна, особено при комбиниране с алкохол и в началото на прилагане на медикамента, така че способността на пациентите да шофират и да работят с машини може да бъде затруднена. Консумацията на алкохол трябва да се избягва.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Като цяло, Convulex капсули се понася добре. Странични ефекти се явяват рядко и то най-често при плазмени нива над 100 мг/л или при комбинирана терапия.

Най-често срещаните странични ефекти са от страна на стомашно-чревния тракт. Гадене, повръщане и анорексия се срещат предимно в началото на лечението и изчезват след адаптиране на дозата или приемане на лекарството по време или след хранене. Наблюдавани са също: нарастване на апетита, повишено телесно тегло, гастралгия, гастроспазми, диария и запек.

Като рядко срещани странични ефекти могат да се отбележат: подтиснатост, световъртеж, главоболие, депресия, агресивност, неконтролирани движения,



хиперактивност, тонични спазми, атаксия, нарушена координация, тремор, астериксис, дизартрия, нистагъм и диплопия. В изолирани случаи, няколко дни след достигане на терапевтични плазмени нива, са наблюдавани объркване, ступор и кома, които се дължат на парадоксални ефекти при психотично предразположени пациенти.

Като хематологични отклонения, свързани с прилагането на валпроева киселина, се съобщават тромбоцитопения, инхибиране на тромбоцитната агрегация, неутропения, лимфоцитоза, хипофибриногенемия, а в много редки случаи и анемия и подтискане на функцията на костния мозък. Хиперамониемия, нарастване на серумното съдържание на глицин и спадане на нивото на карнитина също се съобщават.

Алергични кожни реакции се наблюдават много рядко. В изолирани случаи се съобщава за поява на петехиални кръвоизливи, склонност към образуване на хематоми и преходна алопеция. Описан е също Raye-подобен синдром.

Често по време на лечението се наблюдават промени в чернодробната функция (повишение на GOT, GPT, LAP, gamma-GT, алкална фосфатаза, билирубин), но те обикновено се нормализират след адаптиране на дозата. Ако се появят симптоми на чернодробно увреждане (повтарящи се епигастрални оплаквания, повръщане, анорексия, умора, астения, иктер, асцит, хепатална енцефалопатия), лечението трябва да бъде прекратено незабавно. Наблюдавани са редки случаи на чернодробно увреждане през първите шест месеца на лечението, независимо от дозировката на медикамента.

Рискът от развитие на фатална хепатотоксичност потенциално нараства при деца под две годишна възраст, които са на политерапия с антиконвулсанти или страдат от вродени метаболитни заболявания, тежки пристъпи и умствена изостаналост или органични мозъчни увреди.

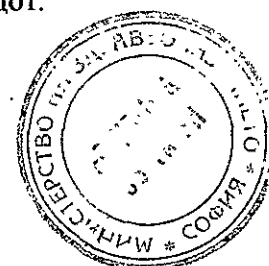
В много редки случаи са наблюдавани нарушения от страна на панкреаса (остър панкреатит), които се съпровождат от високи плазмени нива на амилаза и липаза, както и симптоми, подобни на описаните по-горе.

Възможна е поява на оток и много рядко дисменорея и галакторея.

#### 4.9. Предозиране

Острото предозиране може да доведе до кома, съпроводена с арефлексия и централна респираторна депресия.

Поведението в тези случаи трябва да бъде насочено към стомашна промивка, прилагане на активен въглен и хемоперфузия. Прилагането на командно дишане трябва да бъде извършвано само в условията на интензивен медицински контрол. Съобщава се за успешното използване на налоксон като антидот.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Валпроевата киселина (фармакотерапевтична група N03A G01) представлява наситена едноверижна мастна киселина, която се отличава структурно от другите антиконвулсанти с циркулярни вериги.

Фармакологичният ефект на валпроевата киселина вероятно се дължи на действието и върху метаболизма на гама-амино-маслената киселина (ГАМК). Активирането на глутамат-декарбоксилазата и инхибирането на ГАМК-трансаминазата води до силно нарастване на концентрацията на ГАМК в синаптозомите и в синаптичното пространство. Като инхибиторен невротрансмитер, ГАМК подтиска пре- и постсинаптичната възбудимост и по този начин предпазва от развитието на конвулсивна активност. Психотропното действие на валпроевата киселина се дължи на подобрената визио-моторна координация и нарастване на концентрационните възможности.

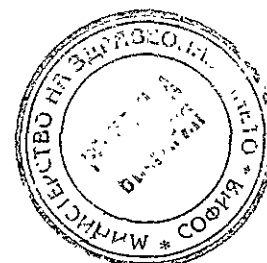
Добрата ефективност и бързото действие на валпроевата киселина при лечение на острите манийни пристъпи у пациенти с манийно-депресивни (биполарни) разстройства са доказани с множество плацебо-кантролирани клинични проучвания. Ефективността на валпроевата киселина за продължително лечение на мания (повече от три седмици) все още не е била обект на клинични проучвания.

Ефективността на валпроевата киселина при профилактика на мигрената е доказана в няколко плацебо-кантролирани двойно слепи проучвания. Продължителността на приложение при тази индикация е установена за период до три години.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Благодарение на тяхното покритие, разтварянето на ентérosолвентните капсули се извършва в тънките черва, където се абсорбира активното вещество. Пиковите плазмени концентрации се достигат за 2-3 часа след приема. Едновременното приемане с храна не се отразява на количеството абсорбирана субстанция. Постоянни плазмени нива на медикамента се достигат за около два до четири дни, в зависимост от дозовите интервали. Терапевтичните стойности се движат между 50 и 100 mg/l (приблизително 300-600  $\mu\text{mol/l}$ ) при пациенти с епилепсия и между 50 и 125 mg/l (приблизително 300-750  $\mu\text{mol/l}$ ) при пациенти с афективни психози или мигрена. Валпроевата киселина се свързва в 80-95% с плазмените протеини. Концентрацията в ликвора е в добра корелация с концентрацията на несвързаното вещество в плазмата.

Само 1-3% от приложената доза се излъчва непроменена през бъбреците. По-голямата част се глюкоронира и окислява в черния дроб. Метаболитите се екскретират чрез бъбреците. Плазменият полуживот варира индивидуално между 9 и 16 часа и нараства у пациенти с чернодробни увреждания.



### 5.3. Предклинични данни за безопасност.

Изследвания върху животни са показали, че валпроевата киселина притежава тератогенен ефект. Дози, които в значителна степен надвишават човешката терапевтична доза, причиняват скелетови аномалии у потомството на мишки и плъхове, като се засягат ребрата и прешлените, а също лицев дизморфизъм и дефекти на невралната тръба.

Изследвания за хронична токсичност с дози по-високи от 250 мг/кг у плъхове и над 90 мг/кг у кучета, показват тестикуларна атрофия, дегенерация на vas deferens, недостатъчна сперматогенеза, както и патологични изменения в белите дробове и простатата.

Тестовите за мутагенност в бактериални системи, у плъхове и мишки са негативни. Продължителни изследвания за канцерогенност са били проведени върху мишки и плъхове. Мъжки плъхове, получавали изключително високи дози, показват повишен риск от развитие на подкожни фибросаркоми.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества.

Karion 83, glycerol 85%, gelatin, titanium dioxide (E 171), ferric oxide red (E 172), shellac, ferric oxide black (E 172), hydroxypropyl methylcellulose phtalate, dibutyl phtalate.

### 6.2. Несъвместимости.

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност.

60 месеца.

### 6.4. Специални условия за съхранение.

Да не се съхранява при температура над 25°C. Да не се съхранява в хладилник или фризер. Да се пази от светлина - да се съхранява в опаковката.

### 6.5. Данни за опаковката.

Блистери в опаковка по 100 капсули.

## 7. НОСИТЕЛ НА ТЪРГОВСКАТА МАРКА.

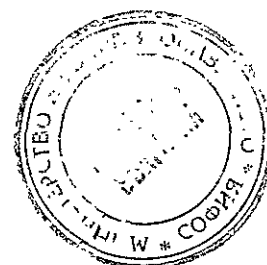
Gerot Pharmazeutika, Arnethg. 3, A-1160 Wien, Austria.

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШИТЕЛНО.

528/I - 14

## 9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ.

21. 06. 1994



**10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА (ЧАСТИЧНА).**

Март, 1999.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ.**

GEROT Pharmazeutika, Arnethg. 3, A-1160 Wien, Austria.

**12. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО.**

Австрия, Белгия, България, Чили, Коста Рика, Чехия, Доминиканска Република, Египет, Германия, Великобритания, Унгария, Холандия, Йордания, Полша, Румъния, Словакия, Словения, Южна Африка, Швейцария, Тайван, Турция.

**13. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО**

18. 05. 1977, Австрия

