

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ПРОДУКТА

Convulex chrono 300 mg
Convulex chrono 500 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-4010/11-4011 разрешение за употреба № 17.03.05г.	
634/25.02.03	<i>Меню</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Convulex chrono 300 mg съдържа 300 mg sodium valproate.
Всяка таблетка Convulex chrono 500 mg съдържа 500 mg sodium valproate.
За помощни вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване: бели, с овална форма, разделителна линия и гравирани надписи "CC3", респ. "CC5" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Терапевтични индикации

Епилепсия:

За лечение на генерализирана и парциална епилепсия, особено при следните видове припадъци:

- абсанси
- миоклонични
- тонично-клонични
- атонични
- смесени,

така както и за парциална епилепсия:

- прости или комплексни припадъци
- вторично генерализирани припадъци
- специфични синдроми (West, Lennox-Gastaut)

Афективни психози:

Лечение и профилактика на мания при биполарни разстройства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Convulex chrono таблетки са предназначени за орално приложение.



Convulex chrono е с удължено отделяне на натриевия валпроат, което намалява пиковата концентрация и осигурява по-равни плазмени концентрации през целия ден.

Convulex chrono може да се приема един път или два пъти дневно. Таблетките Convulex chrono могат да бъдат разчупвани на половинки, но не трябва да бъдат разтрошавани или сдъвквани. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно течност по време или след хранене.

Дневната дозировка се определя в зависимост от възрастта и телесното тегло. Препоръчително е да се вземе под внимание индивидуалната чувствителност към valproic acid. Не е била установена зависимост между дневната доза, серумната концентрация и терапевтичният ефект, и затова оптималната доза трябва да се определя основно според клиничния отговор.

Епилепсия:

Монотерапия:

Обичайните нужди са както следва:

Възрастни:

Лечението се започва с 500-600 mg дневно, след което дозата бавно се повишава на триденни интервали, до постигане на контрол върху пристъпите. Това най-често се постига при дозировка между 1000 mg и 2000 mg дневно т.е. 20-30 mg/kg телесна маса. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, дозата може да се повиши до 2500 mg дневно.

Деца над 20 кг:

Първоначалната доза трябва да бъде 250-300 mg/дневно (независимо от теглото) с разредени интервали на покачване, до получаване на контрол върху пристъпите; най-често това се получава при 20-30 mg/kg телесна маса дневно. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, тогава дозата може да се повиши до 35 mg/kg телесна маса дневно.

Деца под 20 кг:

Обикновено началната доза е приблизително 10-15 mg/kg телесна маса дневно, последвано от покачване на разредени интервали, до получаване на контрол върху пристъпите.

Хора в напреднала възраст:

Въпреки, че фармакокинетиката на валпроата се променя с напредване на възрастта, това има ограничено клинично значение и дозировката се определя от контрола върху пристъпите. С възрастта нараства обемът на разпределение и поради намаленото свързване със серумния албумин, делът на свободното лекарство нараства. Това трябва да се има пред вид при клиничното интерпретиране на плазмените нива на валпроевата киселина.



Пациенти с бъбречна недостатъчност

Възможно е да бъде необходимо намаляване на дозировката. Дозата трябва да бъде съобразена с клиничните прояви, докато мониторирането на плазмените концентрации може да бъде неверен ориентир (Вж. 5.2. Фармакокинетични характеристики).

Комбинирана терапия:

Когато се започва лечение с Convulex chrono при пациенти, които вече получават други антиконвулсанти, последните трябва да бъдат спирани бавно и постепенно, а повишаването на дозата на Convulex chrono трябва да става постепенно, като целта е прицелната доза да бъде достигната за около две седмици. В някои случаи се оказва необходимо да се повиши дневната дозировка с 5 до 10 mg/kg/дневно, когато се прилага комбинация с антиконвулсанти, които предизвикват индукция на чернодробната ензимна активност, напр. phenytoin, phenobarbital и carbamazepine.

След прекратяване приема на ензимни индуктори, е възможно да се постигне контрол върху пристъпите с по-ниски дози Convulex chrono. Когато се прилага едновременно с барбитурати и се забележи известно седиране (особено при деца), дозата на барбитурата трябва да бъде понижена.

NB. При деца, състоянието на които изисква дозировката да бъде по-висока от 40 mg/kg/дневно, трябва да се мониторира клинично-химичните и хематологичните параметри.

Оптималната дозировка се определя главно от постигането на контрол върху пристъпите и редовно измерване на плазмените нива не е необходимо. Измерването на плазмените нива, обаче, е необходимо и може да бъде изключително полезно, когато не се постига добър клиничен контрол или се подозира появата на странични ефекти (Вж. 5.2. Фармакокинетични характеристики).

Афективни психози (само при възрастни пациенти):

Препоръчва се първоначална доза 500- 1000 mg дневно, разделена на един-два приема. Силно възбудени пациенти могат да бъдат лекувани с дози до 1500 mg/дневно. Постепенно покачване на дозата може да се извършва през 2 - 4 дни, като то трябва да бъде придружено с мониториране на плазмените нива (терапевтични граници 50 – 125 mg/l), докато се постигне желания клиничен ефект или се появят странични ефекти. Профилактичното лечение е индивидуално и се провежда с най-ниската ефективна доза.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към натриев валпроат. Активни чернодробни заболявания, фамилна анамнеза за тежка чернодробна дисфункция (в частност



свързана с прием на медикаменти), порфирия, едновременно приложение с мефлоквин, остър и хроничен хепатит.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни: рутинно измерване на чернодробната функция трябва да бъде извършено преди започване на лечението и периодично през първите шест месеца, особено при тези пациенти, които попадат в рисковата група или имат анамнестични данни за заболяване на черния дроб. Такива пациенти трябва да бъдат обект на честа клинична проверка (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Хематологични: Преди започване на лечението, както и преди хирургическа интервенция, клиницистът трябва да се подsigури, като извърши кръвни тестове (изброяване на кръвните елементи, време на кръвене, коагулационни тестове), с цел избягване на усложнения, свързани с кръвотечение (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Панкреатит: Много рядко се съобщава за тежки панкреатити, които могат да бъдат фатални. Рискът от фатален изход е по-голям при малки деца и намалява с нарастване на възрастта. Тежки припадъци или тежки неврологични усложнения с прилагане на комбинирана антиконвулсантина терапия могат да бъдат рисков фактор за тежък панкреатит. Съчетанието на чернодробна увреда с панкреатит повишава риска от фатален изход. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с лекуващия си лекар незабавно след появата на симптоми от страна на храносмилателния тракт или панкреатит (напр. коремна болка, гадене и повръщане). Медицинско изследване (включително измерване на серумната амилаза) трябва да бъде извършено на пациентите, при които се подозира панкреатит, а лечението с Convulex chrono трябва да бъде прекратено, ако диагнозата панкреатит се потвърди.

Напълняване: Валпроатът често предизвиква нарастване на телесното тегло, което може да бъде значително и прогресивно. Всички пациенти трябва да бъдат предупредени за този риск при започване на лечението и да бъдат предприети съответните мерки за предотвратяване на напълняването.

Бременност: Препоръчва се лечение с Convulex chrono у жени в детеродна възраст да се провежда само в тежки случаи или при такива резистентни на друга терапия, поради потенциален тератогенен риск за плода. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове и ползата от продължителното антиепилептично лечение по време на бременността (Вж. 4.6. Бременност и кърмене).

Системен лупус еритематодес: Специално внимание се изисква, когато това лекарство се използва при пациенти, които имат симптоми, насочващи към системен лупус еритематодес и по-рядко симптоми на друго имунно заболяване (Вж. 4. 8. Нежелани лекарствени реакции).



Хиперамониемия. Когато се подозира дефицит в ензимния цикъл на уреята, още преди започване на лечението с валпроат трябва да се извършат съответните метаболитни изследвания, поради риска от хиперамониемия, свързана с приложението на валпроат.

Захарен диабет: Валпроатът се елиминира предимно чрез бъбреците, частично под формата на кетонни тела, което може да даде фалшиво положителни резултати при тестване на урината и трябва да има пред вид при диагностициране на възможни диабетичи.

4.5. Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия

4.5.1. Ефекти на валпроата върху други лекарства:

- *Невролептици, МАО-инхибитори, антидепресанти и бензодиазетини*

Валпроатът може да потенцира ефектите на други психотропни средства като невролептици, МАО-инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини; препоръчва се клинично мониториране и дозата трябва да бъде коригирана, когато е необходимо.

- *Phenobarbital*

Валпроатът повишава серумните концентрации на фенобарбитала (дължи се на потискане на чернодробния катаболизъм) и може да се получи седирание, по-често срещано при деца. Препоръчва се клинично мониториране през първите 15 дни на комбинираното лечение с незабавно намаляване на дозата на фенобарбитала, ако се прояви седирание, както и определяне на плазмените нива на фенобарбитала, когато е необходимо.

- *Primidone*

Валпроатът повишава плазмените нива на примидона с изостряне на неговите странични ефекти (като седирание), като тези белези се проявяват при дълговременно лечение. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата, когато е необходимо.

- *Phenytoin*

Валпроатът понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. По-често валпроатът повишава свободните форми на фенитоина, с възможни симптоми на предозиране (валпроевата киселина измества фенитоина от залавните му места върху плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично мониториране; когато се определят плазмените нива на фенитоина, трябва да бъдат определяни и свободните форми.

- *Carbamazepine*

Съобщава се за прояви на клинична токсичност при прилагане на валпроат едновременно с карбамазепин, тъй като валпроатът може да потенцира токсичния



ефект на карбамазепина. Препоръчва се клинично мониториране особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата, когато е необходимо.

- *Lamotrigine*

Валпроатът може да намали метаболизма на ламотрижина и да повиши средния му полуживот, следователно при необходимост дозата трябва да бъде коригирана (намаляване на дозата на ламотрижина). Съвместната употреба може да увеличи риска от обриви.

- *Zidovudine*

Валпроатът може да повиши плазмената концентрация на зидовудин, което да доведе до повишаване токсичността на зидовудина.

- *Vitamin K - зависими антикоагуланти*

Антикоагулантния ефект на варфарин и другите кумаринови антикоагуланти може да се повиши вследствие изместването им от залавните места върху плазмените протеини от валпроевата киселина. Често трябва да се мониторира протромбиновото време.

- *Temozolomide*

Едновременното прилагане на темозоломид и валпроат може да доведе до леко намаляване на клирънса на темозоломид, което няма значима клинична стойност.

- *Mefloquine*

Ускорява метаболизма на валпроевата киселина и има конвулсивен ефект, поради което в случай на комбинирана терапия може да се наблюдават гърчове.

4.5.2. Ефекти на други лекарства върху валпроата.

Антиепилептици с ензимен индуциращ ефект (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) намаляват плазмената концентрация на валпроевата киселина. Дозировката трябва да бъде коригирана съобразно плазмените нива в случаите на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията felbamate и валпроат може да повиши плазмените нива на валпроевата киселина. Дозирането на валпроата трябва да се мониторира.

Mefloquine и chloroquine могат да понижат пристъпния праг. Mefloquine в добавка може да понижи нивото на валпроата. Дозата на Convulex chrono трябва съответно да бъде коригирана.

В случаите на едновременна употреба на валпроат с вещества с висок афинитет на свързване към плазмените протеини (напр. аспирин), плазмените нива на свободната валпроева киселина могат да се повишат.



Плазмените нива на валпроевата киселина могат да нараснат (като резултат от намален чернодробен метаболизъм) при едновременно прилагане с *cimetidine* или *erythromycin*.

Карбапенемни антибиотици могат да намалят плазмената валпроева киселина до суб-терапевтични нива. Ако се налага прилагане на такива антибиотици, препоръчва се често мониториране на плазмените нива на валпроевата киселина.

Cholestiramine може да намали абсорбцията на валпроата.

4.5.3. Други взаимодействия

Изисква се внимание при едновременното прилагане на Convulex chrono с по-новите антиепилептици, чиято фармакодинамика може да не е напълно установена.

Convulex chrono не индуцира съществено чернодробните ензими, поради което ефикасността на оралните контрацептиви не би трябвало да се повлиява.

4.6. Бременност и кърмене

Повишена честота на вродените малформации (включващи лицева дизморфия, дефекти на невралната тръба и множествени малформации, особено в крайниците) се отбелязват у деца, родени от майки с епилепсия, както нелекувани така и лекувани, включително и лекувани с натриев валпроат.

Честотата на дефектите на невралната тръба у плода на жени, получавали валпроат през първия триместър на бременността е приблизително 1-2%. Доказано е, че добавянето на фолиева киселина намалява честотата на дефектите в невралната тръба у новородените от жени с висок риск. Няма директни доказателства за появата на такива ефекти у жени, получаващи антиепилептични медикаменти, следователно не съществуват основания да не се препоръчва приемането на фолиева киселина от такива жени. Натрупаните доказателства и опит налагат схващането, че антиконвулсантната монотерапия е за предпочитане. Дозировката трябва да бъде ревизирана преди забременяването и да бъде прилагана най-ниската ефективна доза, разделена на няколко приема в течение на денонощието, тъй като има тенденция бременностите с неблагоприятен изход да бъдат свързвани с по-високите общи дневни дози. Жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани за рисковете и ползата от продължаването на антиепилептичната терапия по време на бременността. Бременните жени трябва да бъдат старателно проследявани чрез ултразвук, измерване на алфа-фетопротейна и други подходящи техники. (Вж. 4. 4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Съществуват редки съобщения за поява на хеморагичен синдром у новородени, чиито майки са приемали натриев валпроат по време на бременността. Този хеморагичен синдром се дължи на хипофибринемия. Съобщава се също за афибринемия, която може да бъде фатална. Хипофибринемията е вероятно свързана с намаляване на коагулационните фактори. Трябва да се отбележи, че хеморагичен синдром може да се предизвика от фенobarбитал или други ензимни индуктори. При новородени трябва да се изследват броят на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена и коагулационния статус.

Кърмене: Концентрацията на валпроева киселина, отделяна с кърмата е много ниска – между 1% и 10% от общото плазмено ниво на майката. Следователно това не би трябвало да бъде контраиндикация за кърмене от страна на пациентка, която приема валпроат. Решението за това дали трябва да продължи кърменето пациентка, която приема валпроат, трябва да бъде взето след като се обсъдят всички известни съображения.

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

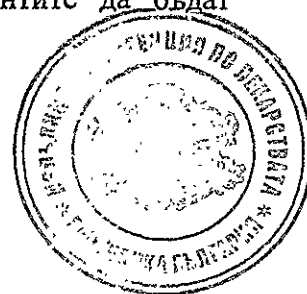
Не са известни. Прилагането на Convulex chrono може да установи пълен контрол върху пристъпите, така че съответния пациент да притежава шофьорска книжка.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от преходна сънливост, особено в случаите на антиконвулсанта политерапия или комбинирането с бензодиазепини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции.

От страна на черния дроб: Нарушения във функцията на черния дроб, чернодробна недостатъчност, включително и с фатални последици, може да се получи при пациенти, чието лечение включва валпроева киселина или натриев валпроат. Пациентите с най-голям риск са деца, най-вече на възраст под три години и такива, с вродени метаболитни или дегенеративни заболявания, органични мозъчни заболявания или тежки припадъци, свързани с умствена изостаналост. Такива инциденти могат да се случат най-вече през първите шест месеца от лечението, като периода с най-голям риск е между втората и дванадесетата седмица и обикновено засяга пациенти на политерапия с антиконвулсанти. При тази група пациенти монотерапията е за предпочитане.

Клиничните симптоми са по-показателен признак, отколкото лабораторните показатели в ранните стадии на чернодробната недостатъчност. Сериозна или фатална хепатотоксичност може да се предхожда от неспецифични симптоми, обикновено с внезапно начало, като: загуба на ефекта от лечението върху припадъците, физическо неразположение, слабост, вялост, отоци, анорексия, повръщане, коремна болка, сънливост, жълтеница. Тези признаци са сигнал за незабавно прекратяване на лечението. Необходимо е пациентите да бъдат



предварително инструктирани, че трябва незабавно да уведомят лекуващия лекар при появата на някой от описаните симптоми. Тъй като представлява трудност определянето на това кое изследване да се извърши, ако това е необходимо, уместно е да се започне с тестове, които се отнасят до протеиновата синтеза напр. протромбиново време.

Повишените чернодробни ензими не са необичайно явление при лечение с валпроат, като това обикновено е преходно или се повлиява от понижаване на дозировката.

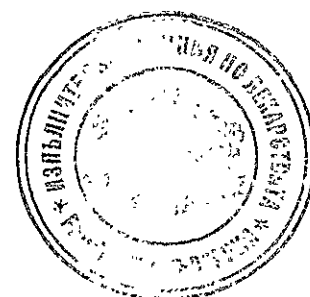
Пациенти с такива биохимични абнормности в хода на лечението периодично трябва да бъдат клинично оценявани и да им бъдат извършвани тестове за определяне на чернодробната функция, включително протромбиново време, до възвръщане на последните в нормални граници. Понякога изменения в протромбиновото време, продължаващи дълго време, особено във връзка с други релевантни абнормности, изискват прекратяване на лечението. Всякаква съпътстваща употреба на салицилати трябва да бъде преустановена, тъй като те използват същите метаболитни пътища.

Метаболитни: Може да се получи хиперамониемия без промени в тестовите, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамониемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението с Convulex chrono. Хиперамониемия с неврологични симптоми също е възможна (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Рядко се съобщава за поява на отоци.

Панкреас: Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Бъбречни: Съществуват изолирани съобщения за развитие на обратим синдром на Fanconi (дефект в проксималната бъбречна тубуларна функция с резултат глюкозурия, фосфатурия, аминокиселинурия и урикозурия), свързан с терапията с валпроат, но механизмът му все още не е напълно изяснен.

Хематологични: Валпроевата киселина потиска втория етап от тромбоцитната агрегация, което води до удължаване на времето на кръвене и често до тромбоцитопения. Те обикновено са свързани с прилагане на дози по-високи от препоръчителните и са обратими. Спонтанното натъртване или кръвотечение са индикации за прекъсване на лечението, докато не се получат изследванията. По-рядко се съобщава за потискане на червения кръвен ред, левкопения или панцитопения; кръвната картина се възвръща до нормалните стойности при прекъсване на лечението. Понякога може да се получи и изолирано намаляване на фибриногена.



Неврологични: Рядко се съобщава за поява на атаксия и тремор и се счита, че те представляват дозо-зависими ефекти.

Понякога се съобщава за седиращ ефект, но обикновено това се получава при комбинация с други антиконвулсанти. При монотерапия това може да се получи в редки случаи през ранните етапи на лечението и обикновено е преходно. Съобщава се за редки случаи на отпуснатост или обърканост, понякога прерастващи до ступор, понякога асоциирани с халюцинации или конвулсии. Много рядко е наблюдавана енцефалопатия или кома. Тези случаи най-често могат да бъдат свързани с твърде висока стартова доза или твърде бързо покачване на дозировката, както и с едновременна употреба на други антиконвулсанти напр. phenobarbital. Тези ефекти са обратими при спиране на лечението или намаляване на дозировката.

Съществуват много редки съобщения за преходни екстрапирамидни симптоми, вкл. Паркинсонизъм. Възможна е и обратима деменция.

Може да се получи повишаване на вниманието, което обикновено е с благотворен ефект, но понякога е възможна агресия, хиперактивност или поведенческо объркване.

По-рядко се съобщава за преходна или трайна загуба на слуха, като причинно-следствена връзка за това не може да бъде установена.

Стомашно-чревни: Повишение на апетита и съответно нарастване на теглото не са необичайни явления. (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Леки стомашни дразнения и много по-рядко гадене са често явление при някои пациенти, особено в началото на лечението, но те могат да бъдат избегнати чрез прилагане на ентérosолвентна валпроева киселина напр. Convulex капсули или Convulex chrono по време или след хранене.

Дерматологични: У някои пациенти може да се получи преходен косопад. Този ефект не е дозо-зависим и обикновено в рамките на шест месеца започва нормален растеж на косата, въпреки че косата може да стане по-къдрава от предишната. Значително по-рядко се съобщава за поява на обриви и хирзуитизъм.

Има редки съобщения за кожни реакции като екзантемен обрив. В изключително редки случаи се съобщава за токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе. Акне.

Ендокринни: Налице са изолирани съобщения за нередовни периоди на аменорея. Много рядко може да се получи гинекомастия.

Други: Съществуват редки съобщения за поява на васкулити. Алергични реакции (от обриви до хиперсензитивни реакции) също са възможни. Трайна или обратима загуба на слуха, като връзката между причината и ефекта не е изяснена.



4.9. Предозиране

Има съобщения за случаи за предозиране на валпроат – случайно или с цел самоубийство. Плазмени концентрации, които надвишават пет до шест пъти максималните терапевтични стойности, обикновено се изявяват с гадене, повръщане и световъртеж, хипотония, хипорефлексия, миоза.

При масивно предозиране т.е. плазмени концентрации десет- двадесет пъти над максималните терапевтични стойности, може да получи сериозно потискане на централната нервна система и дишането. Симптомите могат да бъдат различни и понякога могат да се получат и гърчове при тези високи плазмени нива (Вж. 5.2. Фармакокинетични свойства). Съществуват съобщения за мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане). Има съобщения и за смърт в резултат на масивно предозиране. Болничното лечение при свръхдозироване включва прилагане на средства, предизвикващи повръщане, стомашен лаваж, асистирано дишане и други реанимационни мероприятия.

Хемодиализа и хемоперфузия се прилагат успешно. Използва се също венозно прилагане на paloxone, понякога едновременно с активиран въглен орално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група (АТС код): N03A G01.

5.1. Фармакодинамични свойства.

Натриевият валпроат е антиконвулсант.

Най-силно изразеният начин на действие на валпроатът е потенциране инхибиторния ефект на гама-амино маслената киселина (ГАМК) чрез действие върху синтеза и метаболизма на ГАМК.

Добрият ефект и бързото действие на валпроевата киселина за лечение на остри манийни епизоди при пациенти с манийно-депресивни (биполарни) разстройства е доказано от редица плацебо контролирани клинични проучвания. Ефектът на валпроевата киселина за продължително лечение на мания (повече от 3 седмици) все още не е обсъждан в клинични проучвания. Ефективността на валпроевата киселина в профилактиката на мигрената е доказана в редица плацебо контролирани двойно слепи проучвания. Продължителността на употреба при това показание е изследвана за период до три години.

В някои *in-vitro* изследвания се съобщава, че натриевият валпроат може да стимулира HIV репликацията, но изследвания върху периферни кръвни моноклеарни клетки от HIV-носителите показват, че натриевият валпроат не притежава митогеноподобен ефект върху индукцията на HIV репликацията. Ефектът на натриевия валпроат върху HIV репликацията *ex-vivo* е много



вариабилен, най-вече по отношение на качество, вероятно не е свързан с дозата и не е документиран при хора.

5.2. Фармакокинетични свойства

Плазменият полуживот на натриевият валпроат се движи между 8 и 20 часа. Обикновено той е по-кратък у деца.

У пациенти с тежка бъбречна недостатъчност може да се окаже необходимо да се промени дозировката в съответствие с нивата на свободната валпроева киселина в серума.

Препоръчителната ефективна терапевтична граница на плазмените нива на валпроева киселина са 40 - 100 mg/l (278 – 694 $\mu\text{mol/l}$). Тези стойности могат да зависят от времето на взимане на пробата и наличието на ко-медиация. Процентът на свободното (несвързано) лекарство е обикновено между 6 % и 15 % от общото плазмено ниво. Възможността за поява на странични ефекти нараства при стойности на плазмените нива, които надвишават ефективната терапевтична граница.

Фармакологичните (или терапевтични) ефекти на Convulex chrono не корелират тясно с общото или свободно (несвързано) плазмено ниво на валпроева киселина.

Формулата на Convulex chrono е с контролирано освобождаване на активно действащото вещество, което във фармакокинетични изследвания е показало по-малки флуктуации в плазмените концентрации, сравнено с други известни форми - конвенционални или с модифицирано отделяне на валпроева киселина.

В случаите, при които измерването на плазмените нива се счита за необходимо, фармакокинетиката на Convulex chrono прави измерването на плазмените нива в по-малка степен зависимо от времето на взимане на пробата.

Формулата на Convulex chrono е биоеквивалентна на други валпроати с контролирано освобождаване относно средните зони под кривата, отразяваща плазмените концентрации по отношение на времето. Фармакокинетичните данни за steady-state показват, че пиковата концентрация (C_{max}) и минималната концентрация (C_{min}) на Convulex chrono се намират в рамките на ефективната терапевтична граница на плазмените нива, която е общоприета за натриев валпроат.

5.3. Предклинични данни за безопасност.

Не са известни други преклинични данни, които да дават на изписващите лекарството допълнителна информация, освен тази, която е включена в другите раздели на кратката характеристика на продукта (SPC).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества.

В една таблетка Convulex chrono 300 mg се съдържат:

Citric acid monohydrate 39.0 mg, ethylcellulose 60.0 mg, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride)copolymer (e.g. Eudragit RS30D) 20.1 mg, methacrylic acid – ethylacrylate copolymer (1:1) 3.16 mg, purified talc 8.1 mg, colloidal hydrated silica 6.0 mg, magnesium stearate 6.0 mg, dibutyl phthalate 0.32 mg, carmellose sodium 0.25 mg, macrogol 6000 0.11 mg, titanium dioxide (E 171) 0.70 mg, vanillin 0.05 mg, simethicone 0.01 mg, sorbic acid, sodium lauryl sulphate, polysorbate 80, polysorbate 65, PEG 40 stearate, glyceryl stearate, methycellulose, bezoic acid, xanthane.

В една таблетка Convulex chrono 500 mg се съдържат:

Citric acid monohydrate 65.0 mg, ethylcellulose 100.0 mg, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, trimethylammonioethyl methacrylate chloride)copolymer (e.g. Eudragit RS30D) 33.5 mg, methacrylic acid – ethylacrylate copolymer (1:1) 4.5 mg, purified talc 13.5 mg, colloidal hydrated silica 10.0 mg, magnesium stearate 10.0 mg, dibutyl phthalate 0.45 mg, carmellose sodium 0.35 mg, macrogol 6000 0.15 mg, titanium dioxide (E 171) 1.00 mg, vanillin 0.07 mg, simethicone 0.01 mg, sorbic acid, sodium lauryl sulphate, polysorbate 80, polysorbate 65, PEG 40 stearate, glyceryl stearate, methycellulose, bezoic acid, xanthane.

6.2. Несъвместимости.

Не са известни.

6.3. Срок на годност.

36 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение.

Няма специални изисквания за температурата на съхранение.

Опаковката да се съхранява плътно затворена. Разчупените таблетки да се съхраняват в шишето.

6.5. Данни за опаковката.

а) Стъклоно шише с кехлибарен цвят (хидролитично устойчив тип III, PhEur) и бял капак на винт, защитен срещу случайно отваряне и бяла откъсваща се лента, поставено в картонена кутия.

или

б) Полиетиленово цилиндрично шише с капак на винт, защитен срещу случайно отваряне, поставено в картонена кутия.

Опаковки:

Convulex chrono 300 mg: 50 и 100 таблетки.

Convulex chrono 500 mg: 30, 50 и 100 таблетки



7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ТЪРГОВСКАТА МАРКА.

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШИТЕЛНО**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ.****10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА (ЧАСТИЧНА).**

Април 2002

