

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Convulex 300 mg gastro-resistant capsules, soft  
Конвулекс 300 mg стомашно-устойчиви капсули, меки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула съдържа 300 mg валпроева киселина (*Valproic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви капсули, меки

Овални, розови желатинови капсули със стомашно-устойчиво покритие и отпечатано число „300”.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Епилепсии:

Лечение на първични генерализирани епилептични припадъци, вторични генерализирани епилептични припадъци и непълни епилептични припадъци.

##### Биполярни разстройства:

Лечение и профилактика на остри маниакални епизоди свързани с биполярни разстройства. Лечение на маниен епизод при биполярно разстройство, когато литий е противопоказан, или не се толерира. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се обмисли при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остра мания.

##### Мигрена:

Профилактика на мигренозни пристъпи в случай, че няма ефект от прилагане на другите анти-мигренозни лекарствени средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

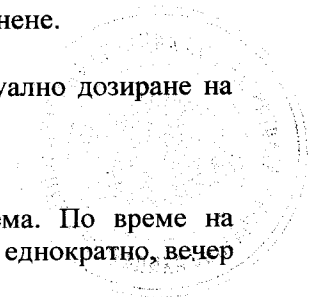
Капсулите трябва да се приемат цели, с малко течност, по време или след хранене.

Предлагат се форми на Конвулекс с различна мощност и доза за индивидуално дозиране на лекарствения продукт.

##### Епилепсии:

По принцип, дневната доза трябва да бъде разделена на няколко приема. По време на монотерапията с валпроева киселина, общата дневна доза може да се прилага еднократно, вечер (до максимална дневна доза от 15 mg/kg).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20072210
Разрешение №	11-13756 / 30.05.2011
Одобрение №	/



Необходимите дневни дози варират в зависимост от възрастта и телесното тегло. Оптималната доза се определя основно от контрола на припадъците; не е необходимо рутинно изследване на плазмените концентрации. Въпреки това, определянето на плазмените концентрации може да бъде от полза при недостатъчен контрол на припадъците или при предполагаеми странични ефекти (Вж. 5.2. Фармакокинетични свойства).

#### *Монотерапия:*

**Възрастни:** Първоначално се прилагат 600 mg дневно (5-10 mg/kg телесно тегло), с последващо постепенно повишаване с 5-10 mg/kg на 3-7 дневни интервали докато се постигне контрол на припадъците. Обикновено това се постига с дневна доза от 1000-2000 mg (20-30 mg/kg телесно тегло). Ако се постигне адекватен контрол на припадъците при използване на тази дозировка, дозата може да се увеличи до 2500 mg дневно.

**Деца:** Първоначално се прилагат 10-20 mg/kg телесно тегло, с последващо постепенно повишаване с 5-10 mg/kg на 3-7 дневни интервали докато се постигне контрол на припадъците. Обикновено това се постига с дневна доза 20-30 mg/kg телесно тегло (За ориентация вижте също таблицата за дозиране). Ако с тези дози не може да се постигне адекватен контрол на припадъците, дневната доза може да се увеличи до 35 mg/kg телесно тегло. В отделни случаи е възможно да бъде необходимо използване на дози над 40 mg/kg телесно тегло. При деца, при които се налага да се прилагат по-високи дози от 40 mg/kg телесно тегло, е необходимо редовно да се контролират лабораторните и хематологични показатели.

*Деца с тегло над 20 kg:* Препоръчва се начална доза от 300 mg дневно.

Поради необходимостта от титриране на дозата, също така за деца се предлагат и течни форми на Конвулекс.

**Пациенти в напреднала възраст:** Фармакокинетиката на валпроат може да се промени при пациенти в напреднала възраст. Дозировката трябва да се определи в зависимост от контрола на припадъците. (Вж. също 5.2. Фармакокинетични свойства)

*Препоръчват се следните дневни дози за валпроат (Таблицата е за ориентировка):*

Възраст	Телесно тегло (kg)	Средна доза (mg/дневно)
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 пациенти в напреднала възраст)	≥ 60	1200 - 2100

**Пациенти с бъбречна недостатъчност и/или нарушение на чернодробната функция:** При необходимост може да се наложи намаляване на дозата. Дозата трябва да се определи въз основа на клиничната картина, тъй като мониторирането на плазмените концентрации може да бъде подвеждащо (Вж. също 5.2. Фармакокинетични свойства)

#### *Комбинирано лечение:*

При започване на лечение с Конвулекс капсули при пациенти, които вече провеждат лечение с други антиконвулсанти, дозировката на използвания преди медикамент трябва бавно да се

намалява. Започването на терапия с Конвулекс трябва да се осъществява постепенно до достигане на набелязаната доза след около 2 седмици. При прилагане на Конвулекс капсули в комбинация с антиконвулсанти, които индуцират активността на чернодробните ензими, напр. фенитоин, фенobarбитал или карбамазепин, може да се наложи повишаване на дозата с 5 до 10 mg/kg/дневно.

След преустановяване на приема на индуктори на чернодробните ензими е възможно да се постигне адекватен контрол на припадъците при използване на по-ниски дози Конвулекс капсули. При едновременно прилагане на барбитурати и при наблюдаване на прояви на седирание (особено при деца), трябва да се намали дозата на барбитуратите.

#### Биполярни разстройства и мигрена:

По отношение на показанията „биполярни разстройства” и „профилактика на мигрена”, не са провеждани контролирани клинични проучвания при деца и юноши или при пациенти над 65 годишна възраст.

*Биполярни разстройства:* (само при възрастни пациенти)

Остра терапия: Препоръчва се начална доза от 600-900 mg дневно. Силно възбудени пациенти може да се третират с дози до 1500 mg дневно. Постепенно повишаване на дозата трябва да се извършва на интервали между 2 и 4 дни и да се съпровожда с мониториране на плазмените концентрации (обичайни терапевтични граници: между 50 и 125 ml/l) до отбелязване на клинично подобрение или поява на нежелани лекарствени реакции.

Профилактика на рецидиви: Обичайните дневни дози са между 1000 и 2000 mg.

#### Дозировка при лечение на маниен епизод при биполярно разстройство

##### Възрастни:

Дневната доза трябва да бъде установена и контролирана индивидуално от лекуващия лекар. Препоръчителната начална дневна доза е 750 mg. Освен това в клинични изпитвания начална доза от 20 mg валпроат/kg телесно тегло също показва приемлив профил на безопасност. Формите с удължено освобождаване могат да бъдат прилагани един път, или два пъти дневно. Дозата трябва да бъде увеличена колкото е възможно по – бързо, за да се постигне най – ниската терапевтична доза, която води до желания клиничен ефект. Дневната доза трябва да бъде адаптирана спрямо клиничния отговор, за да се определи най – ниската ефективна доза за индивидуалния пациент.

Средната дневна доза обикновено варира между 1 000 и 2 000 mg валпроат. Пациенти, които получават дневни дози по – високи от 45 mg/kg телесно тегло дневно, трябва да бъдат внимателно проследявани.

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

##### Деца и юноши:

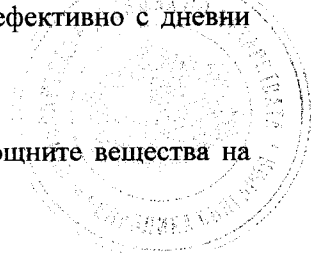
Безопасността и ефикасността на Конвулекс капс. за лечение на манийни епизоди при биполярно разстройство не са били оценявани при пациенти под 18 години.

*Мигрена:* (Само при възрастни пациенти)

След започване на лечение с 300 mg дневно, разделени на отделни приеми, дневната доза постепенно се повишава до отбелязване на клинично подобрение или поява на нежелани лекарствени реакции. Повечето пациенти биха могли да бъдат лекувани ефективно с дневни дози от 600-900 mg.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към валпроева киселина или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт
- Активно чернодробно заболяване



- Анамнестични данни за тежко увреждане на функцията на черния дроб, особено във връзка с прием на лекарствени продукти
- Чернодробна порфирия

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

*Увреждане на черния дроб:* Преди започване на лечението трябва да се направи подробно изследване на чернодробните показатели, което да се повтаря периодично на 6 месеца, особено при болни с повишен риск и такива с анамнестични данни за чернодробно заболяване; подобни пациенти трябва да бъдат внимателно клинично наблюдавани (Вж. също 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Чернодробните функционални тестове трябва да включват изследване на протромбиново време, трансаминази и/или билирубин и/или фибрин деградационни продукти. В началото е възможно повишаване на трансаминазите; обикновено то е преходно и се повлиява от намаляването на дозировката.

При пациентите с биохимични отклонения трябва да бъде извършена повторна клинична преценка и показателите на чернодробната функция (включително протромбиново време) трябва да се мониторира до тяхното нормализиране.

Патологично повишеното протромбиново време, особено придружено с патологични стойности на други съответни тестове, изисква спиране на лечението.

При пациенти, при които в терапевтичната схема е включена валпроева киселина е отбелязано нарушение на чернодробната функция, включително чернодробна недостатъчност с фатален изход. Най-често изложени на риск са децата, особено под 3 годишна възраст и тези с вродени метаболитни или дегенеративни заболявания, органично мозъчно заболяване или тежки припадъци свързани с умствено изоставане. Повечето от тези инциденти възникват през първите 6 месеца от започване на лечението, предимно между 2-та и 12-та седмица и обикновено при използване на антиконвулсанта на политерапия. При тази група пациенти трябва да се предпочита монотерапията.

В началните стадии на чернодробна недостатъчност, клиничните показатели имат по-голяма стойност от лабораторните изследвания за поставяне на правилна диагноза. Тежкото или фатално чернодробно заболяване може да се предшества от неспецифични прояви, обикновено с внезапно начало, като загуба на контрол върху припадъците, неразположение, отпадналост, летаргия, оток, безапетитие, повръщане, коремни болки, сънливост, жълтеница. Това са показания за незабавно преустановяване на приема на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да уведомят лекуващия лекар за поява на подобни прояви с оглед провеждане на изследвания. Все още не е напълно ясно кои изследвания имат прогностично значение, но вероятно по-голямо значение имат някои тестове свързани с белтъчната синтеза, напр. протромбиново време. При пациенти с нарушена чернодробна функция, трябва незабавно да се преустанови едновременния прием на салицилати, поради еднаквите пътища на метаболизъм, което повишава риска от чернодробна недостатъчност.

*Хематологични:* Преди започване на лечение, както и преди оперативна интервенция, трябва да се проведат адекватни кръвни изследвания (брой на кръвните елементи, време на кръвене и коагулационни тестове), с оглед определяне на евентуален риск от поява на усложнения, като кръвене (Вж. също 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Пациентите с анамнестични данни за увреждане на костния мозък трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

*Панкреатични:* Отбелязани са много редки случаи на тежък панкреатит, който е възможно да бъде с фатален изход. Рискът от фатален изход е по-голям при малки деца и намалява с повишаване на възрастта. Възможно е тежките форми на припадъци или тежкото неврологично увреждане в комбинация с антиконвулсивната терапия да бъдат рискови фактори за тежък панкреатит. Рискът от фатален изход се повишава при възникване на чернодробна недостатъчност заедно с панкреатит. Пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да се консултират с лекуващия лекар при поява на симптоми суспектни за панкреатит (напр. коремни болки, гадене, повръщане). При подобни пациенти е необходима внимателна клинична преценка (включително определяне на серумната амилаза); при установяване на панкреатит

трябва да се преустанови лечението с валпроева киселина. При пациентите с анамнестични данни за панкреатит трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение (Вж. също 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

*Повишаване на телесното тегло:* Много често при лечение с валпроат се увеличава телесното тегло, което би могло да бъде изразено и прогресивно. При започване на лечението, пациентите трябва да бъдат предупредени за адекватни мероприятия с оглед минимализиране на риска от повишаване на телесното тегло.

*Системен лупус еритематозус:* Макар и рядко, валпроат може да предизвика системен лупус еритематозус или да влоши съществуващ лупус еритематозус.

*Хиперамонемия:* При подозиране на ензимен дефицит на уреиния цикъл, преди започване на лечението с валпроева киселина трябва да се проведат подробни изследвания за метаболитни нарушения, поради риска от възникване на хиперамонемия предизвикана от валпроат.

*Тиреоидни хормони:* В зависимост от плазмените концентрации, валпроат може да измести тиреоидните хормони от мястото им на свързване с плазмените протеини и да повиши техния метаболизъм, което да доведе до предполагаема фалшива диагноза за хипотиреоидизъм.

*Самоубийство/суицидни идеи или клинично влошаване:* Съобщава се за суицидни идеи и поведение при пациенти лекувани с антиепилептични медикаменти във връзка със сериозни показания. При мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с антиепилептични средства също е отбелязано слабо повишаване на риска от суицидни идеи и поведение (Вж. също точка 5.1). Механизмът за възникване на този риск не е известен, а наличните данни не изключват съществуването на повишен риск по отношение на натриев валпроат.

По тази причина, пациентите трябва да бъдат редовно проследявани за признаци на суицидни идеи и поведение и да се има предвид провеждане на съответно лечение. Пациентите (и полагащите грижи за пациентите) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет при възникване на признаци за суицидни идеи или поведение.

*Бременност:* Жените в детородна възраст не трябва да започват лечение с валпроева киселина без съвет от специалист невролог. Валпроевата киселина е средство на избор при пациенти с определени форми на епилепсия, като генерализирана епилепсия с или без миоклонус или фоточувствителност. При частична епилепсия, валпроевата киселина трябва да се използва само при резистентни на друго лечение пациенти. Жените, при които е налице голяма вероятност да забременеят трябва да бъдат посъветвани от специалист относно потенциалните тератогенни рискове по отношение на плода (Вж. също точка 4.6. Бременност и кърмене).

*Пациенти със захарен диабет:* Тъй като валпроат се елиминира предимно през бъбреците, частично под форма на кетоннови тела, това може да доведе до фалшиво положителни резултати при изследване на урината при потенциални диабетици.

*Епилепсия:* Внезапното преустановяване на приема на валпроат може да повиши честотата на припадъците.

*Карбапеменови агенти:* Не се препоръчва едновременно прилагане на валпроева киселина/натриев валпроат и карбапеменови агенти (Вж. точка 4.5).

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

*Ефекти на валпроат върху други лекарствени продукти*

- Невролептици, MAO инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини

Валпроат може да потенцира ефекта на други психотропни вещества, напр. невротропици, MAO инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини; по тази причина се препоръчва внимателно клинично наблюдение и при необходимост адаптиране на дозата. Комбинацията с клоназепам може да предизвика абсанси.

*- Алкохол*

Валпроат може да потенцира ефектите на алкохола.

*- Фенобарбитал*

Валпроат повишава серумните концентрации на фенобарбитал (посредством инхибиране на чернодробния метаболизъм) и е възможно, особено при деца, възникване на седация. По тази причина се препоръчва постоянно клинично наблюдение през първите 15 дни на комбинираното лечение и незабавно намаляване на дозите на фенобарбитал при възникване на седация. При необходимост трябва да се определят плазмените нива на фенобарбитал.

*- Примидон*

Валпроат повишава плазмените нива на примидон с последващо обостряне на страничните ефекти (като седация); тези симптоми обикновено отзвучават при продължително лечение. Препоръчва се внимателно клинично мониториране, особено при започване на комбинираното лечение и титриране на дозата при необходимост.

*- Фенитоин*

Валпроат понижава общите плазмени концентрации на фенитоин. Валпроат също така увеличава свободните фракции на фенитоин с поява на евентуални симптоми на предозиране (валпроат измества фенитоин от местата на свързване с плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). По тази причина се препоръчва внимателно клинично мониториране. При изследване на плазмените нива на фенитоин, трябва да се определят преди всичко тези на свободната форма.

*- Карбамазепин*

При едновременно приложение на карбамазепин и валпроат, има съобщения за поява на клинична токсичност, тъй като валпроат може да потенцира токсичните ефекти на карбамазепин. По тази причина се препоръчва внимателно клинично наблюдение, особено в началото на лечението; при необходимост трябва да се регулират дозите.

*- Ламотрижин*

Валпроат може да намали метаболизма на ламотрижин и да удължи неговия полуживот. По тази причина, при необходимост, трябва да се регулира дозата (да се намали дозата на ламотрижин). Комбинацията на ламотрижин и валпроат може да повиши риска от възникване на (сериозни) кожни прояви, особено при деца.

*- Зидовудин*

Валпроат може да повиши плазмените концентрации на зидовудин, което води до повишена токсичност на зидовудин.

*- Витамин К-зависими антикоагуланти и ацетилсалицилова киселина*

Възможно е повишаване на антикоагулантния ефект на варфарин, други кумаринови антикоагуланти и тромбоцитния антиагрегантен ефект на ацетилсалициловата киселина след изместване от валпроат от местата на свързване с плазмените протеини. Протромбиновото време трябва да се следи често по време на лечението с орални антикоагуланти.

*- Темозоломид*

Едновременното прилагане на темозоломид и валпроат може да предизвика слабо намаление на клирънса на темозоломид, което не се счита за клинично значимо.

### Ефекти на други вещества върху натриев валпроат

Антиепилептичните средства с ензимно индуциращ ефект (вкл. *фенитоин*, *фенобарбитал*, *примидон*, *карбамазетин*), понижават плазмените нива на валпроат. По тази причина, при провеждане на комбинирано лечение трябва да се адаптират дозите съобразно плазмените нива.

От друга страна, комбинацията на валпроат с *фелбамат* може да повиши серумните концентрации на валпроат. По тази причина трябва да се мониторира дозировката на валпроева киселина.

Както *мефлокин*, така и *хлорокин* биха могли да понижат прага на поява на гърчове. Освен това мефлокин може да понижи нивата на валпроат. По тази причина може да се наложи съответно регулиране на дозата на валпроева киселина.

При едновременно приложение на валпроева киселина и *агенти с висок афинитет към свързване с плазмените протеини* (напр. *ацетилсалицилова киселина*), е възможно повишаване на плазмените нива на свободна валпроева киселина.

При едновременна употреба със *симетидин* или *еритромицин*, може да се повишат плазмените нива на валпроева киселина (вследствие намален чернодробен метаболизъм).

При пациенти, третирани едновременно с валпроева киселина и *карбапенеми*, било отбелязано понижаване на нивата на валпроева киселина до 60-100% в рамките на два дни. Поради бързото начало и степента на намаляването, при пациенти, при които състоянието вече е стабилизирано с валпроева киселина, не се възприема едновременното прилагане на карбапенеми, което трябва да се избягва (Вж. точка 4.4).

*Холестирамин* може да намали абсорбцията на валпроева киселина.

### Други взаимодействия

Препоръчва се внимателно използване на валпроева киселина в комбинация по-нови антиепилептици поради недостатъчно проучване на тяхната фармакодинамика.

Тъй като валпроат не притежава значим индуциращ ефект по отношение на чернодробните ензими, не се намалява ефектът на оралните контрацептиви.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### **4.6.1 Бременност**

От натрупания опит от лечението на майки с епилепсия, рискът свързан с употребата на валпроат по време на бременността е следният:

#### **- Рискове свързани с епилепсия и антиепилептици**

При децата родени от майки с епилепсия, при които се провежда антиепилептично лечение, общият брой на малформациите е 2 – 3 пъти по висок (около 3 %) от този в общата популация. Въпреки че е отбелязан по-голям брой малформации на деца в случаи с комбинирано медикаментозно лечение, относителната роля на терапията и заболяването за причиняване на малформации не е официално установена. Най-често се отбелязват *цедка на устната и сърдечносъдови малформации*.

Епидемиологичните проучвания дават основание да се предполага връзка между интраутеринното излагане на действието на валпроевата киселина и риска от забавяне в развитието. За този риск може да допринасят редица фактори, включително майчината епилепсия, но е трудно да се прецени до каква степен те имат значение и антиепилептичното

значение на майката. Независимо от изброените потенциални рискове, трябва да се избягва внезапно спиране на антиепилептичното лечение, тъй като може да предизвика поява на припадъци, което може да увреди както майката, така и за плода.

#### **- Рискове свързани с употребата на валпроат**

При проучвания при опитни животни били установени тератогенни ефекти при мишки, плъхове и зайци. Налице са експериментални доказателства, че пиковите плазмени концентрации и големината на индивидуалната доза са свързани с дефекти на гръбначномозъчния канал.

При деца родени от майки с епилепсия лекувани с валпроат е отбелязана по-голяма честота на вродени аномалии (включително случаи на лицева дисморфия, хипоспадия или множествени малформации, особено на крайниците).

Употребата на валпроат е свързана с дефекти на гръбначномозъчния канал, като миеломенингоцеле и спина бифида. Честотата на този тип дефекти се определя на 1 до 2 %.

#### **- Заключение от изложените по-горе данни**

В случаите, когато жената планира да забременее трябва да се преоцени нейното антиепилептично лечение. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за рисковете и ползите от продължаване на антиепилептичното лечение по време на бременността.

Този лекарствен продукт не трябва да бъде използван по време на бременност и при жени с детероден потенциал, освен ако не е крайно необходимо (т.е. при ситуации, в които другите лечения не са ефективни, или не се толерират). Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Установено е, че добавянето на фолат **преди** началото на бременността намалява честотата на дефекти на гръбначномозъчния канал на новородените от жени, при които е налице висок риск. Въпреки че няма преки доказателства за подобни ефекти при жени, които приемат антиепилептични лекарствени продукти, жените трябва да бъдат съветвани да започнат да приемат като добавка фолиева киселина (5 mg) колкото е възможно по-скоро след спиране на контрацепцията.

Наличните данни дават основание да се приеме, че антиконвулсивната монотерапия е за предпочитане при лечение на бременни жени. Преди забременява трябва да се преоцени големината на дозата и да се използва минималната ефективна доза разделена на няколко приема, тъй като има данни, че изходът от патологичната бременност е свързан с по-високи дневни дози и големината на индивидуалната доза. Честотата на дефектите на гръбначномозъчния канал се повишава с увеличаване на доите, особено над 1000 mg. За предотвратяване на пикови плазмени концентрации се предпочита разделянето на общата доза на няколко отделни приема и използването на форми с удължено освобождаване. Антиепилептичното лечение с валпроева киселина, в случай че е ефективно, не трябва да се преустановява по време на бременност. Въпреки това, трябва да се проведе пренатално мониториране от специалист за откриване на първите признаци за поява на дефекти на гръбначномозъчния канал или други малформации. Бременните трябва да бъдат внимателно изследвани с ултразвукова диагностика и други подходящи мероприятия (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба).

#### **- Рискове при новороденото**

Отбелязани са много редки случаи с хеморагичен синдром при новородени от майки лекувани с валпроат по време на бременността. Този хеморагичен синдром е свързан с хипофибриногенемия. Съобщава се също за случаи с афибриногенемия, която може да бъде с фатален изход. Вероятно тези прояви са свързани с намаляване на коагулационните фактори. Този синдром трябва обаче да се разграничи от намаляването на витамин-К факторите



предизвикано от фенобарбитал и други индуциращи ензимите антиепилептични лекарствени продукти.

По тази причина, при новородени трябва да се изследват броят на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена, коагулационният статус и коагулационните фактори.

#### **4.6.2 Кърмене**

В майчиното мляко са открити много ниски концентрации на валпроат (1%-10% от майчините серумни нива); досега при мониторирането на кърмачета по време на неонаталния период не са открити данни за клинични ефекти. По тези причини, вероятно кърменето от пациентки приемащи валпроат не е противопоказно.

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

В редица случаи, контролът на припадъците вследствие лечението с валпроева киселина може да даде възможност на пациентите активно да участват в пътната обстановка.

Въпреки това пациентите управляващи моторно преводно средство или които работят с машини, трябва да бъдат предупредени за риска от преходна сънливост, особено в случаи, при които се провежда комбинирано лечение с няколко антиепилептични продукта или при едновременен прием на бензодиазепини.

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

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно следната честота::

Много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Валпроат инхибира втория етап на тромбоцитната агрегация, което води до удължаване на времето на кървене и често до тромбоцитопения. Обикновено тези промени са свързани с използване на по-високи от препоръчаните дози и са с обратим характер. Тромбоцитопения вследствие на дефицит на фактор VIII/von Willebrand също така може да доведе до удължаване на времето на кървене. Възможно е също така да се наблюдава изолирано намаляване на концентрациите на фибриногена.

Често е възможно да възникне обратимо потискане на костния мозък. Спонтанните контузии или кървене са показание за преустановяване приема на лекарствения продукт до изясняване на причините.

Възможни са възникване на агранулоцитоза и понякога на лимфоцитоза. В редки случаи се съобщава за еритроцитна хипоплазия, левкопения и панцитопения; след преустановяване на лечението било установено нормализиране на кръвната картина.

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

Понякога се съобщава за атаксия, световъртеж и тремор, появата на които вероятно зависи от приложената доза.

Понякога се съобщава за седация, обикновено по време на комбинирано лечение с други антиконвулсанти. При монотерапия тя възниква в редки случаи в началото на терапията и обикновено е с преходен характер. Рядко се отбелязват случаи на летаргия и обърканост, в някои случаи прогресиращи до ступор и понякога съпроводени със халюцинации или конвулсии. В много редки случаи са наблюдавани енцефалопатия и кома. Често тези прояви се свързват с използване на много високи начални дози или комбиниране с други антиконвулсанти, особено с фенобарбитал. Обикновено те са обратими при намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

Съобщава се за много редки случаи на обратими екстрапирамидни симптоми включващи паркинсонизъм или преходна деменция свързани с обратима мозъчна атрофия.

Възможно е възникване на повишена енергичност. По принцип това е положително, но в някои случаи се съобщава за прояви на агресия, хиперактивност и промени в поведението.

Рядко са отбелязвани поява на шум в ушите и загуба на слуха (обратими или дефинитивни), въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка.  
В редки случаи се съобщава за главоболие и нистагъм.  
Наблюдавани са също гадене, седиране, екстрапирамидни нарушения.

#### *Стомашно-чревни нарушения:*

Много рядко се съобщава за панкреатит, понякога с фатален изход (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). Възможно е повишаване на апетита, а лечението с валпроева киселина много често предизвиква увеличаване на телесното тегло, което може да бъде изразено и прогресивно (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). В началото на лечението може да възникнат по-леки прояви на дразнене на стомаха и червата. Може да се наблюдават гадене, повръщане, безапетитие и констипация.

#### *Нарушения на бъбреците и никочните пътища*

Във връзка с лечението с валпроева киселина са отбелязани единични случаи на синдром на Фанкони (функционален дефект на проксималните тубули водещ до гликозурия, аминокацидурия, фосфатурия и урикозурия), но основните механизми на възникването му са все още неизвестни.

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

При някои болни е наблюдаван преходен косопад. Този ефект вероятно не е свързан с дозата. Порастването на косата нормално започва в рамките на шест месеца, но е възможно тя да стане по-къдрава. Рядко се съобщава за порфирия. Много рядко се отбелязват силно изразено окосмяване и акне.

В редки случаи се наблюдават кожни реакции, като екзантематозен обрив. По изключение се отбелязват случаи на токсична епидермална некролиза, отделни случаи, синдром на Stevens-Johnson's и еритема мултиформе.

#### *Нарушения на ендокринната система:*

Съобщава се за единични случаи на дисменорея и аменорея Много рядко се отбелязва гинекомастия.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето:*

Възможно е поява на хиперамонемия без отклонения в чернодробните функционални тестове. Често може да възникне изолирана и умерена хиперамонемия, която обикновено е преходна и не изисква преустановяване на лечението. Въпреки това, тя може да се съпровожда с клинични прояви като повръщане, атаксия и замъгляване на съзнанието. При поява на подобни симптоми, трябва да се преустанови приемът на валпроева киселина. Съобщава се също за хиперамонемия съпроводена с неврологична симптоматика (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба). В редки случаи е отбелязана поява на отоци.

#### *Нарушения на имунната система:*

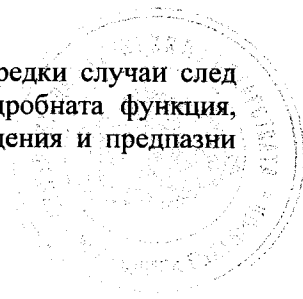
В някои случаи е отбелязана появата на васкулит. Съобщава се за алергични реакции (от обрив до реакции на свръхчувствителност). Рядко е установен системен лупус еритематозус.

#### *Хепатобилиарни нарушения:*

Възможно е повишаване на трансаминазите в началото на лечението. В редки случаи след прием на валпроева киселина, възникват сериозни нарушения на чернодробната функция, които понякога са с фатален изход (Вж. също 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Рядко се наблюдава порфирия.

#### *Психични нарушения:*

Депресия.



#### 4.9 Предозиране

Отбелязани са случаи на инцидентно или целенасочено предозиране. При плазмени концентрации до 5-6 пъти по-високи от максималните терапевтични нива е малко вероятна поява на други симптоми освен гадене, повръщане и замаяност.

При тежко предозиране, напр. при плазмени концентрации 10-12 пъти по-високи от максималните терапевтични нива (Вж. също точка 5.2. Фармакокинетични свойства), са възможни тежко потискане на ЦНС и дишането. Симптомите обаче може да варират чувствително. При много високи плазмени концентрации са отбелязани припадъци. Съобщава се за поява на мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане. Отбелязани са няколко смъртни случая след много голямо предозиране.

При преценка на случай на интоксикация, трябва да се има предвид възможността за добавена токсичност вследствие на многократен прием на медикамента, напр. при намерение за самоубийство.

При интоксикация се препоръчва провеждане на мероприятия в болнична обстановка, като предизвикване на повръщане, стомашна промивка, командно дишане и други мерки за поддържане на жизнените функции.

Успешно са прилагани хемодиализа и хемоперфузия. Прилаган е също така налоксон интравенозно, понякога с орален прием на активен въглен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, производни на мастни киселини  
АТС код: N03AG01

Валпроевата киселина е антиконвулсант.

Най-вероятният механизъм на действие е потенциране на инхибиторната роля на гама-аминобутировата киселина (GABA) чрез повлияване на по-нататъшния ѝ синтез или на метаболизма. Активирането на декарбоксилазата на глутаминовата киселина и потискането GABA трансминазата, води до изразено повишаване на концентрациите на GABA в синаптозомите и междусинаптичната цепка. Като невротрансмитерен инхибитор GABA възпрепятства пред- и постсинаптичното разтоварване, като по този начин предотвратява разпространението на конвулсивната активност. Психотропната активност на валпроат води до по-добра вазомоторна координация и повишени концентрационни способности.

Добрата ефективност и бързият ефект при лечението на маниакални епизоди при болни с биполарно разстройство е установено при редица плацебо-контролирани клинични проучвания. Ефективността на валпроат при профилактика на мигренозни пристъпи е доказана при няколко плацебо-контролирани двойно слепи проучвания. Продължителната употреба по отношение на това показание е изследвана за период до 3 години.

При мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания включващи 11 антиепилептични лекарствени продукта (общо 199 проучвания обхващащи 27863 пациента в групите третирани медикаментозно и 16029 болни приемали плацебо) приложени за лечение на епилепсия, психиатрични заболявания (включително биполарни разстройства, шизофрения и страхови неврози) или други нарушения (вкл. невропатична болка), бил установен повишен риск от суицидно свързани събития (суицидни идеи и поведение) при болните третирани с антиепилептици в сравнение с тези приемащи плацебо. Проявите били еднакво разпределени за всички проучвани препарати и се изявили между 2-та и 24-та седмица от започване на лечението. Рискът от суицидни идеи и поведение при пациенти третирани с антиепилептични лекарствени продукти бил оценен на 0.43%, почти два пъти по-висок от тези приемащи плацебо (0.24%), което съответства на 2 случая на 1000 болни от групата приемала антиепилептични средства в сравнение с тази взимала плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Стомашно-устойчивите капсули освобождават активната съставка само в тънките черва, където тя се абсорбира. Абсолютната бионаличност е почти 100%. Върхови плазмени концентрации се достигат след 2-3 часа. Едновременният прием на храна не оказва влияние на количеството абсорбирано вещество. В зависимост от интервала между приемите, равновесни серумни нива се достигат след 2-4 дни. Ефективните терапевтични плазмени концентрации са между 40-100 mg/l (278-694  $\mu\text{mol/l}$ ) при пациенти с епилепсия и между 50-125 mg/l (300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) при някои болни с биполарно разстройство или мигрена.

Отбелязани са големи различия на плазмените нива между пациенти, както от различни групи, така и от една и съща група.

### *Разпределение*

Свързването на валпроат с плазмените протеини е около 80-95%. При плазмени нива над 100 mg/l се увеличават свободните фракции. Валпроат предимно се разпределя с кръвта. Концентрацията на валпроат в гръбначномозъчната течност е сравнима с концентрацията на свободни фракции в плазмата. Валпроат преминава през плацентата, а така също се излъчва в майчиното мляко (1-10% от общите серумни концентрации).

### *Метаболизъм*

Валпроат се метаболизира в черния дроб, предимно посредством глюкурониране. Валпроат инхибира цитохром P450 ензимната система.

### *Екскреция*

Валпроат се екскретира предимно през бъбреците под форма на глюкурониди. Елиминационният полуживот е 10-15 часа и е значително по-кратък при деца, и по-точно 6-10 часа.

### *Специални групи пациенти*

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката на валпроат може да бъде променена при пациенти в напреднала възраст поради по-големият обем на разпределение и намаленото свързване с плазмените протеини, което може да доведе до повишаване на концентрациите на свободния продукт.

Пациенти с бъбречно увреждане: Поради намаленото свързване с плазмените протеини, което води до повишаване на концентрациите на свободния продукт, фармакокинетиката на валпроат може да бъде променена при пациенти с нарушена бъбречна функция.

### Пациенти с чернодробно увреждане

Полуживотът на елиминация е значително удължен при пациенти с цироза и болни, които се възстановяват от остър хепатит в сравнение с контролите, което показва нарушаване на клирънса при пациенти с нарушена чернодробна функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за хронична токсичност с валпроат при плъхове и кучета показали намалена сперматогенеза и тестикуларна атрофия. При генотоксичните изследвания не е установен мутагенен потенциал. При проучванията за карциногенен потенциал била установена по-голяма честота на подкожни фибросаркоми при мъжки плъхове. Не е известно значението на тези данни за хора. Валпроатът показал безспорна тератогенност при животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Карион 83, глицерол 85%, желатин, титанов диоксид (E 171), железен оксид червен (E 172), солна киселина, шеллак, железен оксид черен (E 172), метакрилова киселина-етилакрилат кополимер (1:1) дисперсия 30%, триетил цитрат, Макрогол 6000, глицерол моностеарат 45-55 тип II.

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

5 години.

**6.4 Специални условия на съхранение.**

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**6.5 Данни за опаковката**

Алуминиева/PVC блистерна опаковка или алуминиева/PVC/PVDC блистерна опаковка, съдържаща 100 капсули.

**6.6 Специални предпазни мерки за изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

G. L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000210

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Юни 2000; Октомври 2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА АПРИЛ/2011**

