

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CONVULEX 150 mg gastro-resistant capsule, soft  
CONVULEX 300 mg gastro-resistant capsule, soft  
CONVULEX 500 mg gastro-resistant capsule, soft  
КОНВУЛЕКС 150 mg стомашно-устойчиви капсули, меки  
КОНВУЛЕКС 300 mg стомашно-устойчиви капсули, меки  
КОНВУЛЕКС 500 mg стомашно-устойчиви капсули, меки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула КОНВУЛЕКС 150 mg съдържа 150 mg валпроева киселина  
1 капсула КОНВУЛЕКС 300 mg съдържа 300 mg валпроева киселина  
1 капсула КОНВУЛЕКС 500 mg съдържа 500 mg валпроева киселина

За пълния списък на помощните вещества - виж. т.б.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки стомашно - устойчиви капсули.  
Овални, ентросолвентни, желатинови капсули с тъмнорозов цвят и отпечатано върху тях „150“, „300“, „500“

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

##### Епилепсия

- Първично генерализирани припадъци и епилепсии

- Типове пристъпи: абсанси, миоклонични, генерализирани тонично-клонични, инфантилни спазми

- Генерализирани епилепсии и епилептични синдроми: абсансна епилепсия, ювенилна миоклонична епилепсия (синдром на Janz), епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци при събуждане, фотосензитивни епилепсии

- Синдром на Lennox-Gastaut

- Синдром на West

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

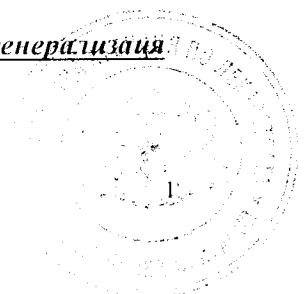
#### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20000209

Разрешение № 9355 / 16.04.2010

Одобрение № /



## Биполярно афективно разстройство

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 Конвулекс капсули.

#### 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 15mg/kg/24ч).

Определянето 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

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

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

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

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

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетиката на валпроева киселина 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 (ориентировъчна таблица)

Възраст	Телесна маса (kg)	Средна доза (mg/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 <sup>s</sup>	~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 Конвулекс капсули при предварително лекувани пациенти с други антиконвулсанти, дозата на предишния антиепилептичен -медикамент трябва постепенно да се намалява, а тази на Конвулекс капсули респективно да се повишава до достигане на желаните стойности за период от около 2 седмици. Ако Конвулекс капсули 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 -mg/kg/ден.

При спиране на лечението с ензимни индуктори, продължителен контрол на пристъпите може да се постигне и с намалена доза Конвулекс капсули. При едновременна употреба на барбитурати в комбинация с Конвулекс капсули, 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 mg на ден, разделена в няколко приема. Силно възбудени пациенти може да бъдат лекувани с до 1500 mg 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 mg/l) до постигане на клинично подобрене или до появата на странични ефекти.

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

### **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 предупреждения и предпазни мерки при 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 редуция 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 лекуващия 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 валпроева киселина 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 Конвулекс и също така преди хирургическа интервенция е необходимо да се проведат кръвни изследвания (пълна кръвна картина, време на кървене 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.

*Тиреоидни хормони:* В зависимост от плазмената си концентрация валпроевата киселина може да измести тиреоидните 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 детородна 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 има вероятност да забременеят или планират бременност, трябва да се консултират със специалист поради потенциалния тератогенен ефект за плода (вж. точка 4.6. Бременност и кърмене).

*Пациенти с диабет:* Тъй като валпроевата киселина се елиминира основно през бъбреците, отчасти 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 валпроева киселина може да доведе до увеличаване на честотата на пристъпите.

При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептици също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при валпроева киселина.

Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

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

##### *Ефекти на валпроевата киселина върху други медикаменти*

*Невролептици, MAO-инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини*

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

*Алкохол*

Валпроевата киселина може да засили ефектите на алкохола.

*Фенобарбитал*

Валпроева киселина 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*

Валпроевата киселина повишава плазменото ниво на примидона като така утежнява 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*

Валпроевата киселина намалява общата плазмена концентрация на фенитоина. При това се увеличава свободната му форма, което може да доведе до поява на симптоми на предозиране (валпроевата киселина 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 валпроева киселина и карбамазепин, тъй като валпроевата киселина може да потенцира карбамазепиновата токсичност. Препоръчва се внимателно клинично проследяване особено в началото на комбинираната терапия и съответно регулиране на дозите при необходимост.

### *Ламотрижин*

Валпроевата киселина 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 валпроева киселина може да повиши риска от развитие на (тежки) кожни реакции особено при деца.

### *Зидовудин*

Валпроевата киселина 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 валпроева киселина. Протромбиновото време трябва да бъде често проследявано при приемането на орални антикоагуланти.

### *Темозоломид*

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

### *Ефекти на други медикаменти върху валпроева киселина*

Антиконвулсанти, действащи като ензимни индуктори (включително *фенитоин*, *фенобарбитал*, *карбамазепин* и *примидон*), понижават плазменото ниво на валпроева киселина. В случаи на комбинирана терапия е желателно дозата да бъде регулирана в зависимост от плазмената концентрация. От друга страна едновременното прилагане на валпроева киселина и *фелбамат* може да доведе до повишаване плазменото ниво на валпроева киселина, поради това дозата на валпроева киселина 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 валпроева киселина. В такива случаи дозата на валпроева киселина 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 валпроева киселина, поради забавения чернодробен метаболизъм. *Карбапенемите* могат да понижат плазменото ниво на валпроева киселина под терапевтичните граници. Ако е абсолютно необходимо едновременното прилагане на тези антибиотици и валпроева киселина, трябва внимателно да се следят плазмените нива.

*Холестираминът* може да понижи абсорбцията на валпроевата киселина.

### Други взаимодействия

Препоръчва се внимателно използване на валпроева киселина с нови антиепилептични медикаменти, чиято фармакодинамика е все още неизяснена. Валпроевата киселина не активира значимо чернодробните ензими, поради което не повлиява действието на оралните контрацептиви.

## **4.2. Бременност и кърмене**

**4.6.1.Бременност:** От опита при лечение на майки с епилепсия, рисковете свързани с употребата на валпроева киселина по време на бременността са както следва:

### **- Риск свързан с епилепсията и с антиепилептичните медикаменти**

При децата родени 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 вътрематочна 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 валпроева киселина:**

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 валпроева киселина. Валпроева киселина 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 детородна 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 (5 mg) 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 валпроева киселина 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 предупреждения и предпазни мерки при употреба).

#### - **Рискове за новороденото**

Наблюдавани са много редки случаи на развитие на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са били лекувани с валпроева киселина по време на 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 фенобарбитал и други антиепилептични медикаменти с ензиминдуциращ 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 валпроева киселина (1% - 10% от стойностите на плазмената концентрация). До сега проследяването на деца кърмени от майки на лечение с валпроева киселина не показва клинични ефекти. Следователно лечението с валпроева киселина 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 валпроева киселина 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**

*Нарушения на кръвта и лимфната система:* Валпроевата киселина 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 на 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.

*Нарушения на ендокринната система:* Съществуват изолирани случаи на дисменорея и аменорея. Рядко се наблюдава гинекомастия.

*Нарушения на метаболизма и 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 предупреждения и предпазни мерки при употреба). В редки случаи се



наблюдават отоци.

*Психични нарушения:* Депресия.

*Нарушения на нервната система:* Рядко се наблюдават нежелани реакции 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 предупреждения и предпазни мерки при 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 валпроева киселина.

*Хепато-билиарни нарушения:* В началото на лечението може да се появи преходно повишаване на трансaminaзите. Рядко се съобщава за чернодробно увреждане с фатални последици при приемането на валпроева киселина (вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Рядко се наблюдава порфирия.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* При някои пациенти се 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 валпроева киселина рядко се наблюдава екзантема. Изключения са реакции като епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.

*Нарушения на бъбреците и тикочните пътища:* При лечение с валпроева киселина рядко е наблюдаван обратим синдром на Фанкони (нарушение във функциите на проксималните бъбречни тубули водещо до глюкозурия, аминокацидурия, 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. Има данни за развитието на мозъчен оток със симптоми на повишено интракраниално налягане. Съобщавани са гърчове при много високи плазмени нива на валпроева киселина. Има данни за няколко смъртни случая след особено голямо предозирание. При предозирание 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 интравенозно налоксон и орално прилагане на активен въглен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **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-аминомаслената 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 валпроева киселина 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 ентросолвентните 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 mg/l (278 - 694 μmol/l) при пациенти с епилепсия и 50 - 125 mg/l (300 - 750 μmol/l) при пациенти с биполарни разстройства. Наблюдавана е висока интер- и интраиндивидуална вариабилност на плазмените нива на валпроева киселина.

#### *Разпределение*

Свързването на валпроева киселина с плазмените протеини е 80 - 95%. При концентрации в плазмата над 100mg/l се увеличава свободната му фракция. Валпроева киселина се разпределя в организма основно чрез кръвта. Концентрацията му в цереброспиналната течност е сравнима с тази на свободната фракция в плазмата. Валпроева киселина преминава диаплацентарно и се екскретира в кърмата. (1- 10% от общата серумна концентрация).

#### *Метаболизъм*

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



### *Екскреция*

Основната екскреция на валпроева киселина 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 валпроева киселина 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 бъбречно увреждане свободната фракция на валпроева киселина може да се повиши.

Пациенти с чернодробно увреждане: Полуживотът на валпроева киселина при пациенти с чернодробна цироза и такива, възстановяващи се от остър хепатит е значително удължен в сравнение с контролни групи, което показва, че клирънс на валпроева киселина при пациенти с чернодробни нарушения е значително забавен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Изследвания на хроничната токсичност на валпроева киселина 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 валпроевата киселина ясно е показал тератогенност.

## **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), кополимер на метакрилова киселина – етакрилат (1:1) – дисперсия 30%, триетил цитрат, макрогол 6 000, глицерол моностеарат 44-55 тип II.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **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.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5 Данни за опаковката**

Опаковка с Алюминиеви /PVC/PVDC блистери или алуминиеви PVC блистери, съдържаща 40 или 100 капсули.

### **6.6 Специални мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания



**7.ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

G. L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Австрия

**8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

КОНВУЛЕКС 150 mg капсули: 20000209

КОНВУЛЕКС 300 mg капсули: 20000210

КОНВУЛЕКС 500 mg капсули: 20000206

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

06.06.2000 ; Подновяване --07.10.2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2010

