

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Конвулекс 100 mg/ml инжекционен разтвор/инфузионен разтвор
Convulex 100 mg/ml solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110203
Разрешение №	64922 12-03-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една ампула с 5 ml инжекционен разтвор/инфузионен разтвор съдържа 500 mg натриев валпроат (*sodium valproate*) (съответстващи на 433,9 mg валпроева киселина).
pH стойност: 7,4

Помощни вещества с известно действие: Всяка ампула съдържа общо приблизително 81,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор/инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен до леко жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на епилептични припадъци, в случай че временно е невъзможно перорално прилагане на валпроева киселина.

Ефективен при:

- генерализирани припадъци като припадъци със загуба на съзнание, миоклонични припадъци, тонично-клонични припадъци, атонични припадъци и припадъци от смесен тип,
- огнищни припадъци като обикновени или комплексни припадъци, вторични генерализирани припадъци и специфични синдроми (синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut).

Натриевият валпроат е лекарство на избор при бебета и малки деца само в изключителни случаи.

Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се използва много внимателно, само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, за предпочитане като монотерапия.

- Лечение на маниен епизод при биполарно разстройство, когато литий е противопоказан, или не се понася. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се осъществи при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остър маниен епизод.



Конвулекс е показан

- за лечение на епилепсия във всички възрастови групи,
- за лечение на манийни епизоди в контекста на биполарно разстройство при възрастни пациенти (на 18 и повече години).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За индивидуално дозиране се предлагат различни дозови форми на Конвулекс с различно съдържание на активното вещество.

Деца от женски пол и жени с детероден потенциал

Лечението с валпроат трябва да се започне и проследява от лекар с клиничен опит в лечението на епилепсия или биполарно разстройство. Валпроат не трябва да се използва при деца от женски пол и при жени с детероден потенциал, освен ако другите лечения са неефективни или не се понасят добре (вж. точка 4.4 и 4.6), а ползата и рискът трябва внимателно да се оценяват при редовни клинични прегледи.

Валпроат се предписва и отпуска в съответствие с Програмата за предпазване от бременност при употреба на валпроат (вж. точка 4.3 и 4.4).

Валпроат трябва да се предписва предимно като монотерапия, с най-ниската ефективна доза, ако е възможно, в лекарствена форма с удължено освобождаване. Дневната доза трябва да бъде разделена поне на две отделни дози (вж. точка 4.6).

Епилепсия

Дневната доза трябва да се избира и индивидуално да се определя в зависимост от възрастта, телесното тегло и индивидуалната чувствителност към валпроат. Целта на лечението, особено по време на бременност, трябва да бъде оптимален контрол на припадъците при използване на минимална доза.

Тъй като отсъства терапевтично съответствие между дневната доза, серумната концентрация и лечебния ефект, оптималната дозировка трябва да се определя в зависимост от клиничния отговор. В случай, че не може да се осигури адекватен контрол на припадъците или при подозрения за нежелани лекарствени реакции, освен клиничното проследяване трябва да се има предвид определянето на плазмените нива на валпроат. Обикновено ефективните нива са между 40 и 100 mg/l (300-700 µmol/l).

Обичайната препоръчителна доза е:

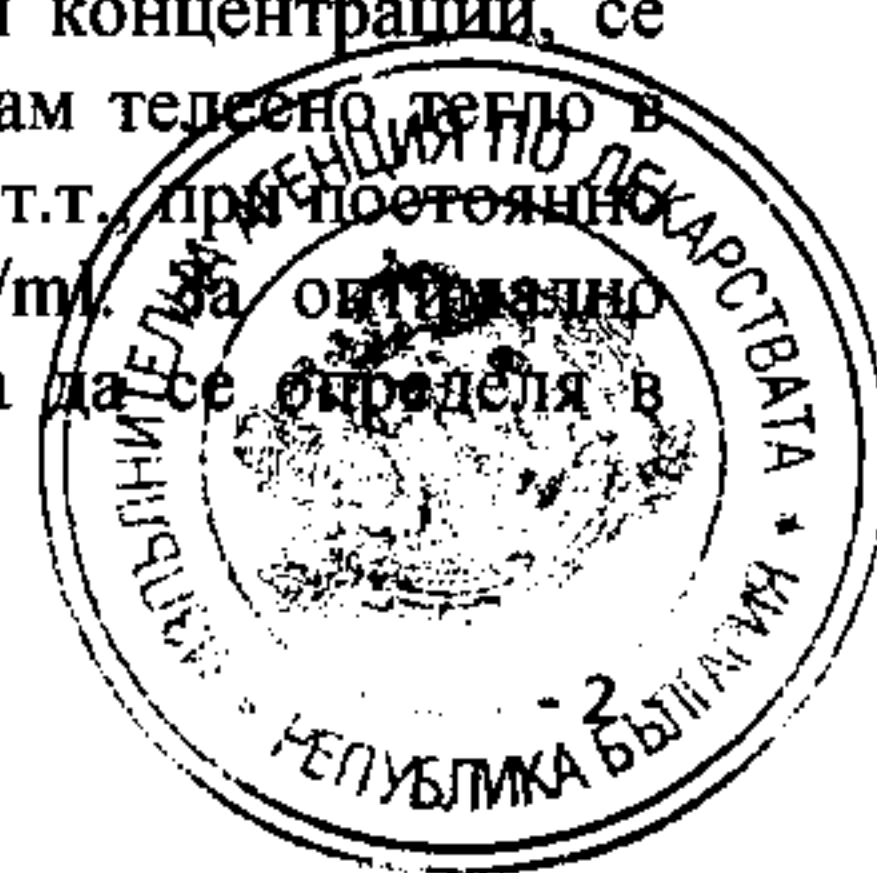
При прилагане чрез бавна интравенозна инжекция, препоръчителната доза е между 5 и 10 mg натриев валпроат на килограм телесно тегло. При възрастни пациенти това съответства приблизително на 500 mg натриев валпроат или 1 ампула за пациент с тегло 65 кг.

При прилагане чрез инфузия, препоръчителната доза е 0,5–1 mg натриев валпроат на килограм телесно тегло на час.

Употреба при пациенти, които вече провеждат перорално лечение с валпроева киселина:

Преминаването на пациентите от перорално към интравенозно приложение може да стане при съотношение между дозите 1:1. Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор би трябвало се приложи 12 часа след приема на последната орална доза като отделна инжекция или инфузия.

При необходимост от бързо достигане и поддържане на високи плазмени концентрации, се препоръчва интравенозно прилагане на 15 mg натриев валпроат на килограм телесно тегло в продължение на 5 минути. 30 минути по-късно се прави инфузия от 1 mg/kg т.т. при постоянно мониториране, до достигане на плазмени концентрации от около 75 µg/ml. За оптимално адаптиране на лечението към индивидуалните нужди, дозировката трябва да се определя в зависимост от клиничното състояние на пациента.



При многократни инжекции или продължителна инфузия на Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор не трябва да се превишава максимална дневна доза от 2 500 mg натриев валпроат.

При деца (над 2 месеца) обикновено може да се запази използваната преди това орална доза (обикновено 20-30 mg натриев валпроат/kg т.т. дневно). Интравенозната инжекция или инфузия се прилага в доза около 0,8–1,35 mg/kg т.т. на час.

Обикновено средната дневна доза е в границите на:

- 20 mg натриев валпроат/kg телесно тегло при възрастни и пациенти в старческа възраст;
- 25 mg натриев валпроат/kg телесно тегло при юноши;
- 30 mg натриев валпроат/kg телесно тегло при деца.

Манийни епизоди 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. Общата дневна доза трябва да се раздели на няколко отделни дози. 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.

Педиатрична популация

Ефикасността на Конвулекс при деца под 18 години в лечението на манийни епизоди при биполярно разстройство не е установена. За повече информация за безопасността при деца, вижте точка 4.8.

Скорост на инфузията:

Скоростта на инфузията за 1 ампула (= 500 mg натриев валпроат) в 500 ml инфузионен разтвор е 1 ml инфузионен разтвор/kg т.т. на час.

При използване на лекарствен продукт, съдържащ валпроева киселина в комбинация с друго антиепилептично лекарство, дозировката на използваните до момента антиепилептици трябва незабавно да се намали, особено в случай, че е прилаган фенобарбитал. Ако се налага спиране на приема на предишното лекарство, това трябва да стане постепенно.

Тъй като ензим-индуциращият ефект на други антиепилептици е обратим, серумните нива на валпроевата киселина трябва да се определят около 4-6 седмици след спиране на такова антиепилептично лекарство и, ако е необходимо, дневните дози да се намалят. Серумните концентрации на валпроевата киселина (определени преди първия дневен прием) не трябва да бъдат по-високи от 100 µg/ml.

При пациенти с бъбречна недостатъчност и хипопротеинемия трябва да се има предвид увеличаването на свободната валпроева киселина в серума; ако се налага, дозите трябва да се намалят.

Начин и продължителност на приложение

Интравенозно приложение

Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се инжектира или бавно (около 3-5 минути) точно във вената, или да се прилага под форма на инфузия (постоянна или на няколко дози).



Интраартериалното или перивенозно приложение трябва да се избягва поради риск от увреждане на тъканите (вж. също „Локална поносимост” в точка 5.3).

Трябва да се използва само бистър и безцветен до леко жълт разтвор.

Смесите за инфузия, съдържащи Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се използват в рамките на 24 часа след приготвянето им. Неизползваното количество разтвор трябва да се изхвърли.

За приготвяне на инфузията може да се използват следните разтвори:

- изотоничен разтвор на натриев хлорид,
- 5% разтвор на глюкоза,
- разтвор на Рингер-лактат.

При едновременно интравенозно прилагане на други лекарства, Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се прилага през отделен път.

Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се замени с перорална дозова форма веднага след като състоянието на пациента позволява. По принцип, пероралното приложение започва 12 часа след края на инфузията.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност може да се наложи намаляване на дозата или увеличаване на дозата при пациенти на хемодиализа. Валпроат се отделя при диализа (вж. точка 4.9). Дозировката трябва да се променя според клиничното проследяване на пациента (вж. точка 4.4).

Продължителност на лечението

Обикновено антиепилептичното лечение е продължително. Започването на лечение, продължителността и преустановяването на терапията с лекарствени продукти, съдържащи валпроат се определят индивидуално от невролог или специалист по детска неврология. Обикновено, за намаляване на дозата и преустановяване на лечението може да се помисли, само когато пациентите не са имали припадъци най-малко от 2-3 години. Преустановяването на лечението трябва да стане с постепенно намаляване на дозата в продължение на една до две години, като през този период не трябва да има влошаване на резултатите от провежданата EEG. При намаляване на дозата при деца е възможно да се вземе под внимание свързаната с възрастта промяна в съотношението доза на kg телесно тегло.

Лекуващият лекар ще реши колко дълго да продължи антиманийното лечение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Данни за прекарано тежко чернодробно заболяване, както при пациента, така и при негови роднини, особено ако е свързано с употреба на лекарствени средства.
- Изразено тежко увреждане на функцията на черния дроб или панкреаса.
- Нарушения на чернодробната функция с летален изход при брат или сестра на пациента след третиране с валпроева киселина.
- Чернодробна порфирия.
- Нарушено кръвосъсирване.
- Нарушена бъбречна функция.
- Инсулинозависим захарен диабет.
- Пациенти с митохондриални нарушения, причинени от мутации в ядрения ген, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher, както и при деца под 2 годишна възраст, за които се смята, че имат нарушение на POLG гена (вж. точка 4.4).
- Пациенти с известни нарушения в урейния цикъл (вж. точка 4.4).



Лечение на епилепсия

- По време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.4 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.4 и 4.6).

Лечение на биполарно разстройство

- По време на бременност (виж точка 4.4 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Натриевият валпроат трябва да се използва особено внимателно при:

- малки деца, при които се налага едновременно лечение с няколко антиепилептични лекарства,
- деца и юноши с редица съпътстващи нарушения и тежки форми на припадъци,
- увреждане на костния мозък,
- вроден ензимен дефицит,
- хипопротеинемия,
- системен лупус еритематозус.



Програма за предпазване от бременност

Валпроат има висок тератогенен потенциал и при децата, изложени на валпроат *in utero*, има висок риск от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система (вж. точка 4.6).

Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор е противопоказан в следните случаи:

Лечение на епилепсия

- По време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.3 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.6).

Лечение на биполярно разстройство

- По време на бременност (виж точка 4.3 и 4.6).
- При жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.6).

Условия на програмата за предпазване от бременност:

Предписващият лекар трябва да гарантира, че:

- индивидуалните обстоятелства са задължително оценявани във всеки отделен случай, като пациентката трябва да бъде включена в дискусията, за да се осигури ангажираността ѝ, да се обсъдят терапевтичните възможности и да се гарантира нейното разбиране на рисковете и необходимите мерки за свеждане на рисковете до минимум.
- потенциалът за настъпване на бременност е оценен при всички пациентки от женски пол.
- пациентката е разбрала и потвърдила, че осъзнава рисковете от вродени малформации и нарушения в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция *in utero* на валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението и по време на лечението, както е необходимо.
- пациентката е консултирана по отношение на контрацепцията и е в състояние да се съобрази с необходимостта от използване на ефективна контрацепция*, без прекъсване по време на целия период на лечение с валпроат.
- пациентката разбира необходимостта от редовен (поне веднъж годишно) преглед на лечението от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство.
- пациентката разбира необходимостта да се консултира със своя лекар веднага щом планира бременност, за да се осигури своевременно обсъждане и преминаване към алтернативни възможности за лечение преди зачеване и преди да се прекрати контрацепцията.
- пациентката разбира необходимостта от спешна консултация със своя лекар в случай на бременност.
- пациентката е получила Ръководството за пациента.
- пациентката потвърждава, че е разбрала рисковете и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на валпроат (Годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска).

Тези условия се отнасят и за жени, които понастоящем не са сексуално активни, освен когато предписващият лекар смята, че съществуват убедителни причини да се посочи, че няма риск от настъпване на бременност.

Децата от женски пол

- Предписващите лекари трябва да са сигурни, че родителите/полагащите грижи за деца от женски пол разбират необходимостта да се свържат със специалист веднага след като детето от женски пол, което приема валпроат, получи менархе.
- Предписващият лекар трябва да гарантира, че родителите/полагащите грижи за деца от



женски пол, които са получили менархе, са получили подробна информация за рисковете от вродени малформации и изоставане в развитието на нервната система, включително степента на тези рискове за децата, с експозиция in utero на валпроат.

- При пациентки, които са получили менархе, предписващият лекар трябва да преоценява ежегодно нуждата от терапия с валпроат и да обмисли алтернативни възможности за лечение. Ако валпроат е единственото подходящо лечение, трябва да се обсъдят необходимостта от използване на ефективна контрацепция и всички други условия на Програмата за предпазване от бременност. Специалистът трябва да положи всички усилия детето от женски пол да премине на алтернативно лечение, преди да е навършило пълнолетие.

Тест за бременност

Преди началото на лечението с валпроат трябва да се изключи бременност. Не трябва да се започва лечение с валпроат при жени с детероден потенциал без отрицателен резултат от тест за бременност (кръвен тест за бременност), потвърден от лекар, за да се изключи нежеланата употреба по време на бременност.

Контрацепция

Жените с детероден потенциал, на които е предписан валпроат, трябва да използват ефективна контрацепция без прекъсване през целия период на лечение с валпроат. На тези пациентки трябва да бъде предоставена изчерпателна информация относно предпазването от бременност и трябва да бъдат насочени за съвет относно контрацепция, ако не използват ефективна такава. Трябва да се използва най-малко един ефективен метод за контрацепция (за предпочитане независима от потребителя форма, като например вътрематочна спирала или имплантат), или две допълващи се форми на контрацепция, включително бариерен метод. Индивидуалните обстоятелства трябва да се оценяват при всеки отделен случай, когато се избира метод на контрацепция, като пациентката трябва да се включи в обсъждането, за да се гарантира нейната ангажираност и спазването на избраните мерки. Даже да има аменорея, тя трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

Средства съдържащи естроген

Едновременната употреба със средства съдържащи естроген, включително съдържащите естроген хормонални контрацептиви, би могло да доведе до намаляване на ефикасността на валпроат (вж. точка 4.5). Предписващите лекари трябва да проследяват клиничния отговор (контрол на припадъците) при започване или прекратяване на лечението със средства съдържащи естроген.

Годишен преглед на лечението от медицински специалист

Специалистът трябва поне веднъж годишно да преценява дали валпроат е най подходящото лечение за пациентката. Специалистът трябва да обсъди Годишния формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и при всеки годишен преглед, и да гарантира, че пациентът е разбрал съдържанието му.

Планиране на бременността

За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията. Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за нероденото дете в подкрепа на информираното ѝ вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполарно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполарно разстройство. Вече на лечение с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо да се премине на алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.



В случай на бременност

Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист за оценка и консултиране (специализиран пренатален мониторинг) относно експонираната бременност (виж точка 4.6).

Фармацевтът трябва да гарантира, че

- при всяко отпускане на валпроат е предоставена карта на пациента и пациентките разбират нейното съдържание.
- пациентките са посъветвани да не спират лечението с валпроат и незабавно да се свържат със специалист при планирана или подозирана бременност.

Обучителни материали

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентките в действията да се избегне експозицията на валпроат по време на бременност, притежателят на разрешението за употреба е предоставил обучителни материали за подсилване на предупрежденията и предоставяне на указания относно употребата на валпроат при жени с детероден потенциал и информация за съдържанието на програмата за предпазване от бременност. На всички жени с детероден потенциал, които използват валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента и карта на пациента.

Трябва да се използва годишен формуляр за потвърждение осъзнаването на риска при започване на лечението и по време на всеки годишен преглед на лечението с валпроат от специалиста.

Специални предупреждения

Увреждане на черния дроб и панкреаса:

Рядко се наблюдава тежко чернодробно увреждане и много рядко - увреждане на панкреаса. И двете състояния може да доведат до фатални последици. Рискът от фатален изход се повишава при едновременна поява на хепатит и панкреатит.

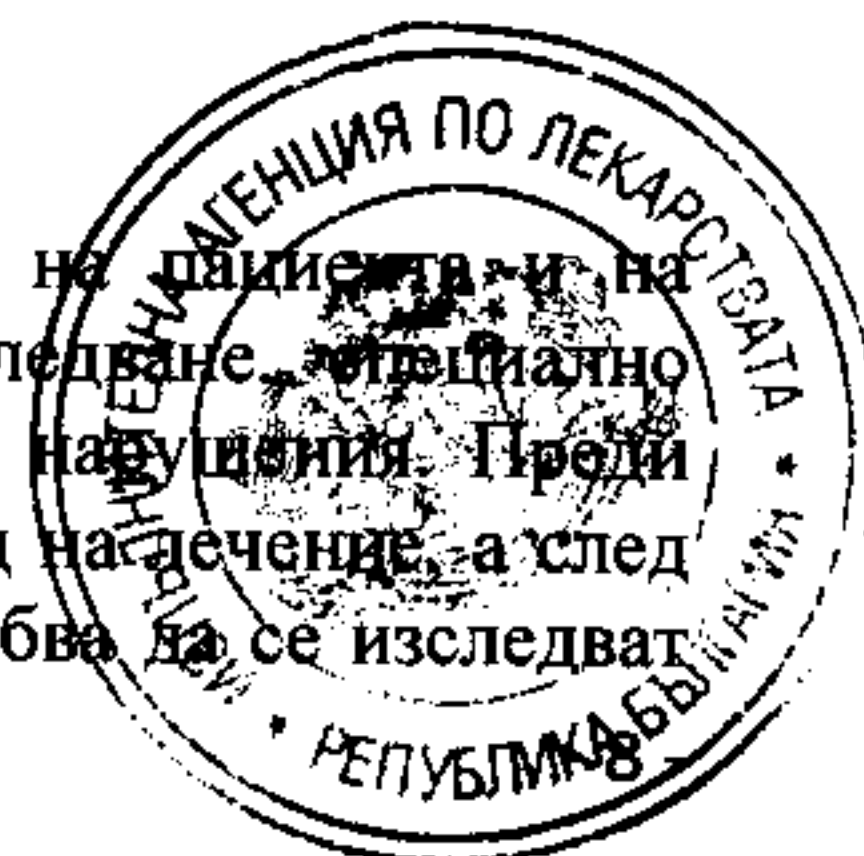
Предимно се засягат деца под 15-годишна възраст, но най-често тежки епилептични пристъпи се появяват при бебета и малки деца под 3 години. Рискът при тях е особено голям, ако се провежда комбинирано лечение с няколко антиепилептични лекарства, или ако имат мозъчно увреждане, умствено изоставане и/или вродено метаболитно нарушение. При тази група пациенти, валпроевата киселина трябва да се прилага особено внимателно и като монотерапия. Опитът показва, че честотата на тези нарушения значително намалява при пациенти след тази възрастова група (особено над 10 годишна възраст).

В повечето случаи се наблюдава увреждане на черния дроб през първите 6 месеца от лечението, особено между 2-ра и 12-та седмица, предимно при едновременно прилагане на други антиепилептични средства.

Сериозно или фатално чернодробно увреждане може да се предшества от неспецифични симптоми, като рецидив или зачестяване, или влошаване на припадъците, общо неразположение, безапетитие, нехаресване на обичайно консумираните храни, отвращение към приема на валпроат, повръщане, болки в горната коремна област, необичайно често получаване на синини или кървене от носа, отоци на определени части от тялото или генерализиран оток, летаргия. Пациентите (особено бебета и малки деца) трябва внимателно да бъдат проследявани за евентуална поява на някой от тези симптоми.

Мерки за ранно откриване на чернодробно увреждане:

Преди започване на лечението трябва да се снесе подробна анамнеза на пациента и на неговото/нейното семейство, и да се направи подробно клинично изследване, специално насочено към метаболитни, чернодробни, панкреатични и коагулационни нарушения. Преди започване на терапията, както и при деца след 1,3,5,7 и 9 седмичен период на лечение, а след това на 4-седмични интервали през първите шест месеца на лечението трябва да се изследват



чернодробните показатели (SGOT, SGPT, GGT, билирубин, общ белтък), коагулационните параметри (протромбиново време, парциално протромбиново време, фибриноген), кръвната картина (вкл. брой на тромбоцитите), липазата, серумната α -амилаза и кръвната захар.

При юноши (приблизително от 14 годишна възраст) и възрастни клиничните и лабораторните показатели трябва да се изследват преди началото на лечението, а след това един път месечно през първите шест месеца от лечението. При пациенти, при които не се наблюдава поява на клинични симптоми или признаци, но са установени отклонения в лабораторните показатели в края на 4-та седмица от лечението, трябва да се направи трикратен контрол, максимум през 2 седмици, а след това един път месечно до края на шестия месец от лечението.

Особено внимателно трябва да бъдат наблюдавани пациенти, при които се е появил фебрилитет. Роднините и лицата, които се грижат за пациента трябва да бъдат информирани за евентуалните симптоми на чернодробно увреждане; те трябва да участват активно в наблюдението и да бъдат посъветвани незабавно да уведомят лекуващия лекар за необичайни прояви.

След провеждане на лечение в продължение на 12 месеца без патологични отклонения, обикновено 2-3 медицински проверки годишно са достатъчни.

Трябва да се има предвид незабавно преустановяване на лечението в следните случаи:

Необяснимо общо неразположение, клинични признаци за увреждане на черния дроб или панкреаса, или повишена тенденция към кървене, повече от 2-3 пъти повишаване на чернодробните трансаминази, дори при отсъствие на клинични признаци (трябва да се има предвид възможността за ензимна индукция при провеждане на съпътстващо лечение), леко ($1\frac{1}{2}$ -2 пъти) повишаване на трансаминазите, съпътствано с остри грипоподобни симптоми с фебрилитет, изразени нарушения на коагулационните показатели (понижаване на фибриногена или коагулационните фактори).

При подозрения за тежко нарушение на чернодробната функция, като предпазна мярка трябва да се преустанови приема на други вещества (напр. салицилати), които също биха могли да доведат до поява на подобни нежелани реакции поради същите пътища на метаболизъм. Въпреки това, в отделни случаи е възможно клиничната картина да продължава да се влошава.

Тиреоидни хормони:

В зависимост от плазмената концентрация, валпроат може да измести тиреоидните хормони от местата им на свързване с плазмените протеини и да увеличи техния метаболизъм, което може да доведе до грешна предполагаема диагноза хипотиреозидизъм.

Суицидни мисли и поведение:

При пациенти, лекувани с антиепилептични лекарства по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарства също показват малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение (вж. също точка 5.1). Механизмът на риска е неясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при Конвулекс.

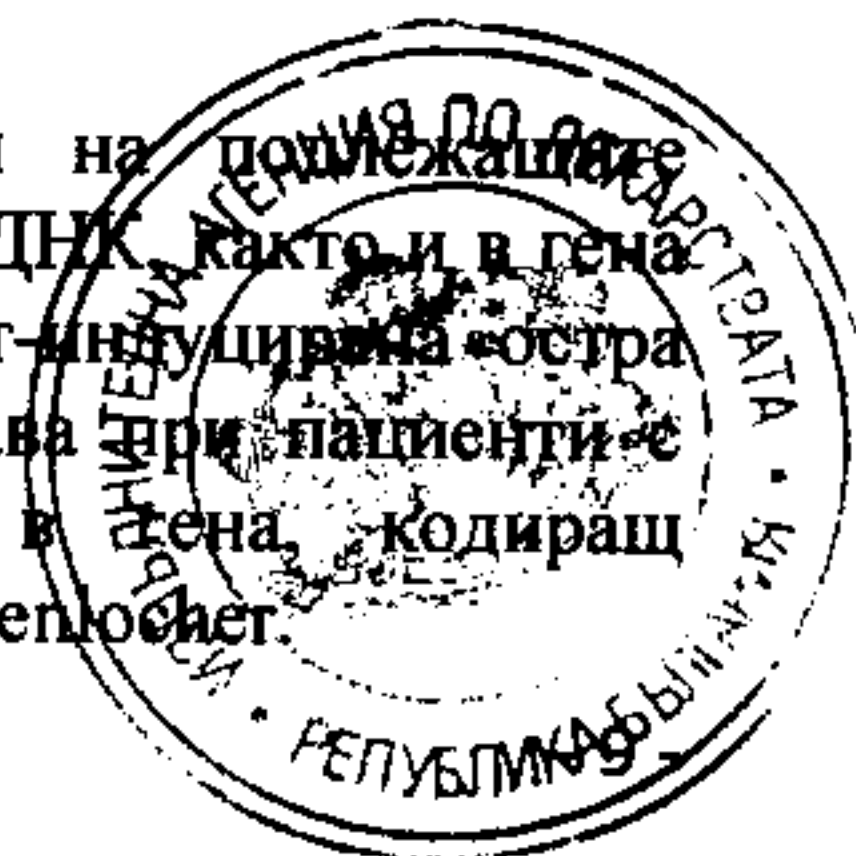
По тази причина, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет в случай на суицидна идеация или поведение.

Дефицит на карнитин палмитоил трансфераза (CPT) тип II:

Пациенти с наличен дефицит на карнитин палмитоил трансфераза (CPT) тип II трябва да бъдат предупредени за по-голям риск от рабдомиолиза, когато приемат валпроат.

Пациенти с известно или подозирано митохондриално заболяване:

Валпроат може да предизвика или да влоши клиничните признаци на митохондриални заболявания, причинени от мутации в митохондриалната ДНК, както и в гена в ядрото, кодиращ POLG. По-специално, по-висок процент на валпроат-индуцирана остра чернодробна недостатъчност и свързана с черния дроб смърт се съобщава при пациенти с наследствени неврометаболически синдроми, причинени от мутации в гена, кодиращ митохондриалния ензим полимераза γ (POLG), напр. синдром на Alpers-Huttenlocher.



Нарушения, свързани с POLG, трябва да се подозират при пациенти с фамилна анамнеза или насочващи симптоми на свързано с POLG нарушение, включително, но не само необяснима енцефалопатия, рефрактерна епилепсия (фокална, миоклонична), статус епилептикус с клинична проява, изоставане в развитието, психомоторна регресия, аксонална сензомоторна невропатия, миопатия, церебрална атаксия, офталмоплегия или усложнена мигрена с аура в окципиталната област. Тестът за POLG мутация се извършва в съответствие с настоящата клинична практика за диагностичната оценка на такива нарушения (вж. точка 4.3).

Други предпазни мерки:

По време на лечение с лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина може да се повишат концентрациите на амоняк в серума (хиперамонемия). При поява на симптоми, като апатия, сънливост, повръщане или хипотония, или зачестяване на пристъпите, трябва да се изследват серумни нива на амоняк и валпроева киселина; при необходимост трябва да се намали терапевтичната доза.

В случай, че се подозира предшестваш ензимен дефицит в урейния цикъл, преди започване на лечение с валпроева киселина трябва да се проведат подробни изследвания за някакви метаболитни нарушения с оглед предотвратяване възникването на хиперамонемия.

Трябва да се отбележи, че както и при други антиепилептични средства, в началото на лечението с валпроева киселина е възможно безсимптомно преходно повишаване на трансаминазите.

В редки случаи може да се появи слабо гадене, обикновено с преходен характер, понякога съпроводено с повръщане и безапетитие, които обикновено отзвучават без лечение или след намаляване на дозата.

В случай, че нежеланите лекарствени реакции не са дозозависими, лечението с Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се преустанови.

Преди оперативни интервенции, при спонтанно кървене или образуване на хематоми, трябва да се изследват коагулационните показатели.

При едновременно прилагане на антагонисти на витамин К се препоръчва чест контрол на протромбиновото време.

Пациентите с анамнеза за увреждане на костния мозък трябва да бъдат внимателно проследявани.

Карбапенемни средства: Едновременното приложение на валпроева киселина/натриев валпроат и карбапенемни средства не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Натрий: Този лекарствен продукт съдържа приблизително 3,54 mmol (или 81,5 mg) натрий на 5 ml.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Препоръчва се мониториране на плазмените нива на Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор при комбинирано приложение с други антиконвулсанти, особено в началото на лечението, с оглед титриране на необходимата доза на индивидуалните антиепилептични средства.

Ефекти на други вещества върху натриев валпроат:

Ензим-индуциращите антиепилептични средства, като фенobarбитал, примидон, фенитоин и карбамазепин, водят до увеличено елиминиране и понижаване на плазмените нива на валпроевата киселина, и до намаляване на ефекта.

Фелбатам води до дозозависимо, линейно повишаване (с 18%) на серумните концентрации на свободната валпроева киселина.

Мефлохин усилва метаболизма на валпроевата киселина и има конвулсanten ефект. Едновременното приложение може да предизвика епилептични припадъци.



При едновременна употреба с циметидин и еритромицин може да се повишат плазмените нива на валпроева киселина поради потискане на чернодробния метаболизъм.

Едновременното прилагане с флуоксетин също може да доведе до повишаване на серумните нива на валпроева киселина. Има съобщения, обаче, и за понижаващ ефект.

Има съобщения за понижаване на нивата на валпроева киселина в кръвта с 60-100% при едновременна употреба с *карбапенемни средства* (панипенем или меропенем). Понякога това понижаване е свързано с поява на припадъци. Поради бързото възникване и степента на понижаването, едновременното приложение на карбапенемни средства при стабилизирани пациенти на лечение с валпроева киселина не се смята за контролируемо и затова трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Рифампицин може да намали кръвните нива на валпроева киселина и да доведе до липса на терапевтичен ефект. Затова, при едновременно приложение с рифампицин може да се наложи коригиране на дозата на валпроат.

Вещества с висок афинитет към плазмените протеини като ацетилсалицилова киселина могат да изместят натриев валпроат от мястото му на свързване с плазмените протеини и по този начин да повишат свободната фракция. Ето защо, трябва да се избягва едновременна употреба на натриев валпроат и ацетилсалицилова киселина, приложена в антипиретични/аналгетични дози; това се отнася особено за бебета и малки деца под 3-годишна възраст.

Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви

Естрогените са индуктори на изоформи на UDP-глюкуронозил трансферазата (UGT), участващи в глюкуронирането на валпроат и могат да увеличат клирънса на валпроат, което да доведе до намалена серумна концентрация на валпроат и възможно намаляване на ефикасността на валпроата (вж. точка 4.4). Да се обмисли проследяване на серумните нива на валпроата.

От друга страна, валпроат няма ензим-индуциращ ефект, вследствие на което валпроат не намалява ефикасността на естропрогестативните средства при жени приемащи хормонални контрацептиви.

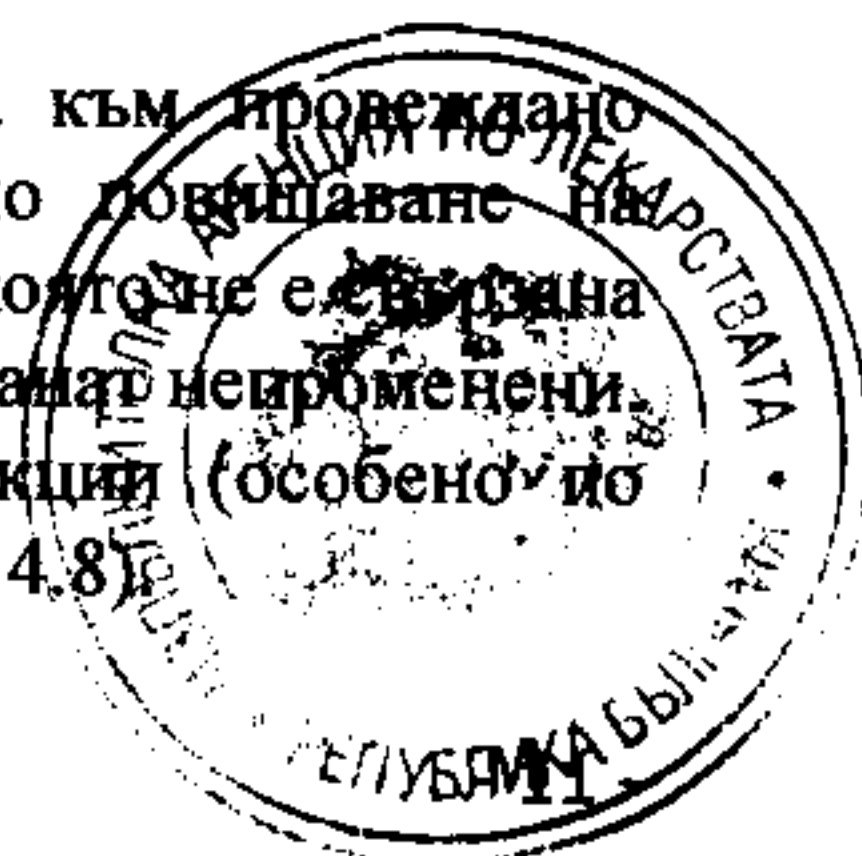
Метамизол

Едновременното приложение на валпроат с метамизол, който е индуктор на лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP2B6 и CYP3A4, може да доведе до намаляване на плазмените концентрации на валпроат, с потенциално намаляване на клиничната ефикасност. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение на метамизол и валпроат; клиничният отговор и/или нивата на лекарствата трябва да се проследяват по подходящ начин.

Ефекти на натриев валпроат върху други вещества:

Особено клинично значение има повишаването на концентрациите на фенобарбитал, предизвикано от натриев валпроат, тъй като може да се прояви като изразена седация, особено при деца. При поява на такъв ефект, дозата на фенобарбитал или примидон трябва да се понижи (примидон частично се метаболизира до фенобарбитал). По тази причина се препоръчва внимателно клинично наблюдение, особено през първите 15 дни от комбинираната терапия.

При добавяне на лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина към провеждано лечение с фенитоин или при увеличаване на тяхната доза, е възможно повишаване на количеството на свободната форма (концентрациите на активната фракция, която не е свързана с плазмените протеини), а общите серумни концентрации на фенитоин да останат непроменени. Вследствие на това, е възможно повишаване на риска от нежелани реакции (особено по отношение на увреждащия ефект върху мозъчните функции) (вж. също точка 4.8).



При комбинирано лечение с карбамазепин и валпроат са описани симптоми, вероятно в резултат на потенциране на токсичния ефект на карбамазепин от валпроевата киселина. По тази причина се препоръчва постоянно клинично наблюдение, особено в началото на такова лечение; при необходимост трябва да се регулират дозите.

Натриевият валпроат намалява клирънса на ламотрижин, което води до изразено удължаване на неговия полуживот. По тази причина, при необходимост, трябва да се регулира дозата на ламотрижин. Предполага се наличие на повишен риск от поява на сериозни кожни реакции при комбинирано лечение с ламотрижин и лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина въз основа на единични съобщения за сериозни кожни реакции, появяващи се до 6 месеца след започване на комбинираното лечение, които частично отзвучават след преустановяване на терапията или при адекватното третиране на симптомите.

Валпроевата киселина може да повиши серумните нива на фелбамат с около 50%.

При едновременно приложение с бензодиазепини, барбитурати, невролептици, МАО-инхибитори и антидепресанти, валпроатът може да усилва потискащия ЦНС ефект на тези лекарства. При използване на такива комбинации, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и, ако е необходимо, да се регулират дозите.

Възможно е също повлияване на метаболизма и степента на свързване с плазмените протеини на други вещества, като кодеин.

Валпроевата киселина вероятно повишава серумните концентрации на зидовудин, което може да доведе до увеличена токсичност на зидовудин.

При едновременно приложение на натриев валпроат с антикоагуланти или ацетилсалицилова киселина може да се увеличи тенденцията към кървене. По тази причина, в тези случаи трябва редовно да се следят коагулационните показатели.

Нимодипин

Едновременното лечение с натриев валпроат и нимодипин може да увеличи с 50% експозицията с нимодипин.

Други взаимодействия

Тъй като валпроевата киселина се метаболизира частично до кетотела, трябва да се има предвид възможността за фалшиво позитивиране на тестовете за тяхно излъчване при диабетици, при които има съмнение за кетоацидоза.

Не може да се изключи че потенциално хепатотоксичните лекарства, както и алкохолът могат да потенцират токсичните ефекти на валпроева киселина по отношение на черния дроб.

Едновременното приложение на валпроат и топирамат се свързва с енцефалопатия и/или хиперамониемия. Поради това, пациентите, лекувани с тази комбинация, трябва да бъдат внимателно проследявани.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

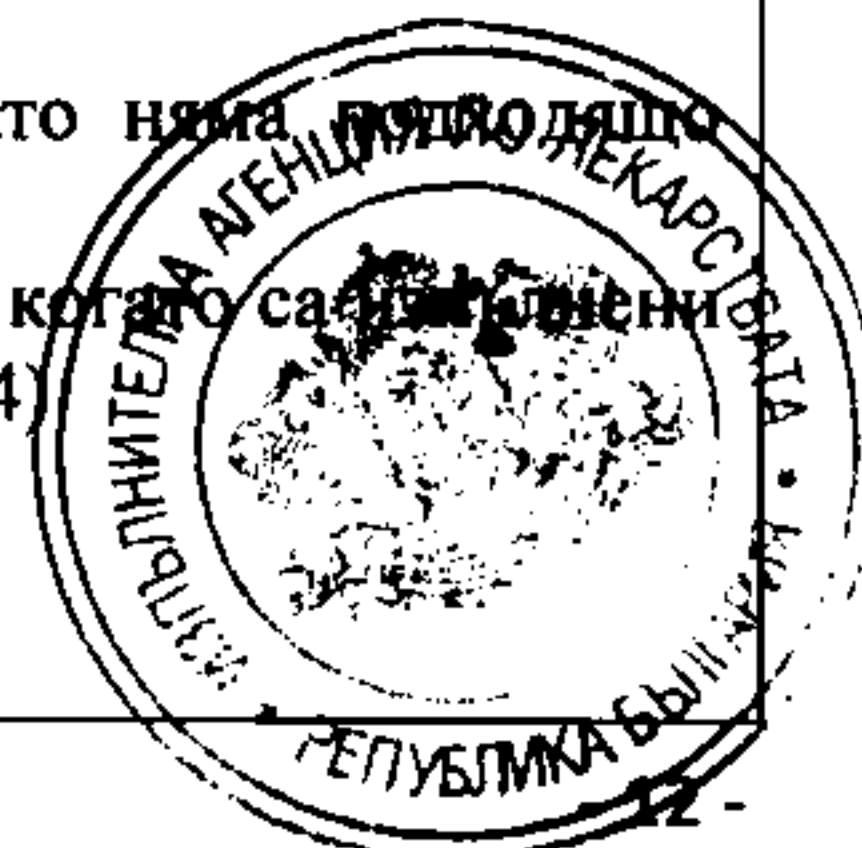
Бременност

Лечение на епилепсия

- Валпроат е противопоказан по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение
- Валпроат е противопоказан при жени с детороден потенциал, освен когато са в контролирани условия на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.4)

Лечение на биполарно разстройство

- Валпроат е противопоказан по време на бременност



- Валпроат е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен когато са изпълнени условията на програмата за предпазване от бременност (виж точка 4.3 и 4.4)

Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност

Както монотерапията, така и политерапията с валпроат са свързани с абнормален изход на бременността. Наличните данни показват, че антиепилептичната политерапия, включваща валпроат, е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапия с валпроат.

Показано е, че валпроат преминава плацентарната бариера както при животински видове, така и при хора (вж. точка 5.2).

При животни: установени са тератогенни ефекти при мишки, плъхове и зайци (вж. точка 5.3).

Вродени малформации

Данните, получени от мета-анализ (включени регистри и кохортни проучвания) показват, че 10,73% от децата на жени с епилепсия, експонирани на монотерапия с валпроат по време на бременността страдат от вродени малформации (95% CI: 8.16 -13.29). Това представлява по-висок риск от тежки малформации отколкото в общата популация, при която рискът е около 2-3%. Рискът е дозозависим, но праговата доза, под която не съществува риск, не може да се определи.

Наличните данни показват нарастване на случаите на малки и тежки малформации. Най-честите случаи на малформации включват дефекти на невралната тръба, лицев дисморфизъм, заешка устна и небце, краниостеноза, сърдечни, бъбречни и урогенитални дефекти, и дефекти на крайниците (включително двустранна аплазия на лъчевата кост), и множество аномалии на различни системи в човешкия организъм.

In utero експозиция на валпроат може да доведе до увреждане на слуха или глухота в резултат на малформации на ушите и/или носа (вторичен ефект) и/или в резултат на директна токсичност върху слуховия апарат. Има случаи, описващи както едностранна, така и двустранна глухота или увреждане на слуха. Не за всички случаи са докладвани резултатите. Когато са докладвани резултати, в по-голямата част от случаите няма възстановяване.

Експозиция in utero на валпроат може да доведе до очни малформации (включително колобома, микрофталмия), които се съобщават във връзка с други вродени малформации. Тези очни малформации могат да засегнат зрението.

Нарушения в развитието

Данни показват, че вътрематочната експозиция на валпроат може да има неблагоприятни ефекти върху психическото и физическото развитие на децата, изложени на такава експозиция. Рискът изглежда е дозозависим, а праговата доза, под която рискът не съществува, не може да се установи въз основа на наличните данни. Точният рисков гестационен период за тези ефекти е несигурен и възможността за риск по време на цялата бременност не може да се изключи.

Проучвания при деца в предучилищна възраст, изложени на вътрематочна експозиция на валпроат по време на бременност показват, че при до 30-40% от случаите се наблюдава забавяне в тяхното ранно развитие, като говор, по-късно прохождение, по-ниски интелектуални способности, лоши езикови умения (говорене и разбиране) и проблеми с паметта.

Коефициентът на интелигентност (IQ), оценен при деца на 6 години с анамнеза за вътрематочна експозиция на валпроат, е средно 7-10 пункта по-нисък от този при деца, които са изложени на други антиепилептични продукти. Има доказателства при деца с експозиция на валпроат, че рискът от нарушаване в интелекта може да бъде независим от коефициента на интелигентност (IQ) на майката, въпреки че ролята на смущаващите фактори не може да се изключи при деца.

Има ограничени данни за дългосрочни резултати.



Наличните данни показват, че децата, изложени на вътрематочна експозиция на валпроат, са с повишен риск от аутистични нарушения (приблизително три пъти) и детски аутизъм (около пет пъти) в сравнение с общата популация на проучването.

Ограничени данни показват, че при децата изложени на вътрематочна експозиция на валпроат има по-голяма вероятност за проява на симптоми като дефицит на вниманието/хиперактивно разстройство (attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD).

Жени в детеродна възраст

Средства съдържащи естроген

Средства съдържащи естроген, включително съдържащи естроген хормонални контрацептиви, могат да увеличат клирънса на валпроат, което би могло да доведе до намаляване на серумната концентрация на валпроат и възможно намаляване на ефикасността на валпроат (вж. точка 4.4 и 4.5).

Ако жената планира бременност

За показанието епилепсия, ако жената планира да забременее, терапията с валпроат трябва да се преоцени от специалист с опит в лечението на епилепсия и да се обмислят алтернативни възможности за лечение. Трябва да се положат всички усилия, за да се премине на подходящо алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията (виж точка 4.4). Ако смяната на лечението не е възможна, жената трябва да получи допълнителна консултация относно рисковете с валпроат за нероденото дете в подкрепа на информираното ѝ вземане на решение относно семейното планиране.

За показанието биполярно разстройство, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и лечението с валпроат трябва да се преустанови, и ако е необходимо да се премине на алтернативно лечение преди зачеване и преди прекратяване на контрацепцията.

Бременни жени

Валпроат като лечение на биполярно разстройство е противопоказан за употреба по време на бременност. Валпроат като лечение за епилепсия, е противопоказан при бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (виж точка 4.3 и 4.4).

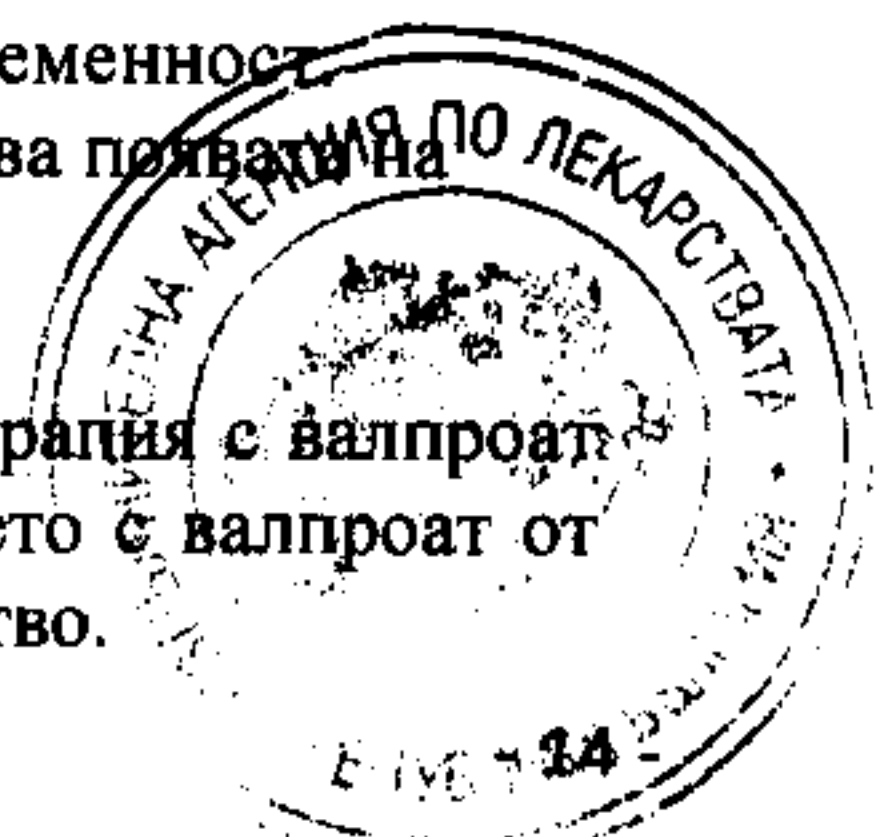
Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. По време на бременност, тонично-клоничните гърчове на майката и епилептичен статус с хипоксия могат да носят определен риск от смърт за майката и плода.

Ако, въпреки известните рискове с валпроат при бременност и след внимателно обмисляне на алтернативно лечение, при изключителни обстоятелства бременната жена трябва да получава валпроат за епилепсия, препоръчва се:

- Да се използва най-ниската ефективна доза и да се разделя дневната доза валпроат на няколко малки дози, които трябва да се приемат през целия ден. Употребата на лекарствена форма с удължено освобождаване може да е за предпочитане пред други лекарствени форми, за да се избегнат високи максимални плазмени концентрации (вж. точка 4.2).

Всички пациентки с експозиция на валпроат по време на бременност и техните партньори трябва да бъдат насочени към специалист с опит в тератологията за оценка и консултиране относно експонираната бременност. Трябва да се извършва специализиран пренатален мониторинг за откриване на възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации. Приемането на добавки с фолиева киселина преди бременността може да намали риска от дефекти на невралната тръба, които могат да се появят при всяка бременност. Наличните данни обаче, не предполагат, че фолиевата киселина предотвратява появата на вродени дефекти или малформации поради експозиция на валпроат.

По време на бременност ефективната антиепилептична или антиманийна терапия с валпроат не трябва да се прекъсва без преоценка на ползите и рисковете от лечението с валпроат от лекар с клиничен опит в лечението на епилепсия и/или биполярно разстройство.



Риск за новороденото

- Много рядко са докладвани случаи на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на бременност. Този хеморагичен синдром е свързан с тромбоцитопения, хипофибриногенемия и/или до намаляване на други фактори на кръвосъсирването. Афибриногенемия е докладвана също и може да бъде с фатален изход. Този хеморагичен синдром, обаче, трябва да се разграничи от намаляването на витамин К-зависимите фактори, индуцирани от фенобарбитал и ензимни индуктори. Следователно, броят на тромбоцитите, нивото на фибриногена в плазмата, коагулационни тестове и фактори на кръвосъсирването трябва да се изследват при новородени.
- Случаи на хипогликемия са били докладвани при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на третия триместър от бременността
- Случаи на хипотиреоидизъм са били докладвани при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на бременност.
- Синдром на отнемането (като, и в частност възбуда, раздразнителност, свръхвъзбудимост, нервност, хиперкинезия, нарушен тонус, тремор, конвулсии и нарушения на храненето) може да се появи при новородени, чиито майки са приемали валпроат по време на последния триместър от бременността.

Кърмене

Екскрецията на валпроат в майчиното мляко е в диапазона от 1% до 10% от серумните нива на майката. Хематологични нарушения са наблюдавани при новородени/бебета, когато са кърмени от майки, приемали валпроат (вж. точка 4.8).

Трябва да се вземе решение относно спиране на кърменето или преустановяване/въздържане от лечение с Конвулекс, като се имат предвид ползите от кърмене за детето и ползата от лечение за майката.

Фертилитет

Има съобщения за аменорея, поликистозни яйчници и увеличени нива на тестостерона при жени, приемали валпроат (вж. точка 4.8). Прилагането на валпроат може също да наруши фертилитета при мъже (вж. точка 4.8). Докладвани случаи показват, че нарушенията на фертилитета са обратими след преустановяване на лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с валпроева киселина, при използване на по-високи дози и/или в комбинация с лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система, свързаните с ЦНС ефекти, като сънливост или обърканост, може да повлияят реактивността до такава степен, че независимо от ефектите на основното заболяване, способността на пациента за шофиране или работата с машини да се наруши. Подобни ефекти може дори да се усилят при едновременна консумация на алкохол.

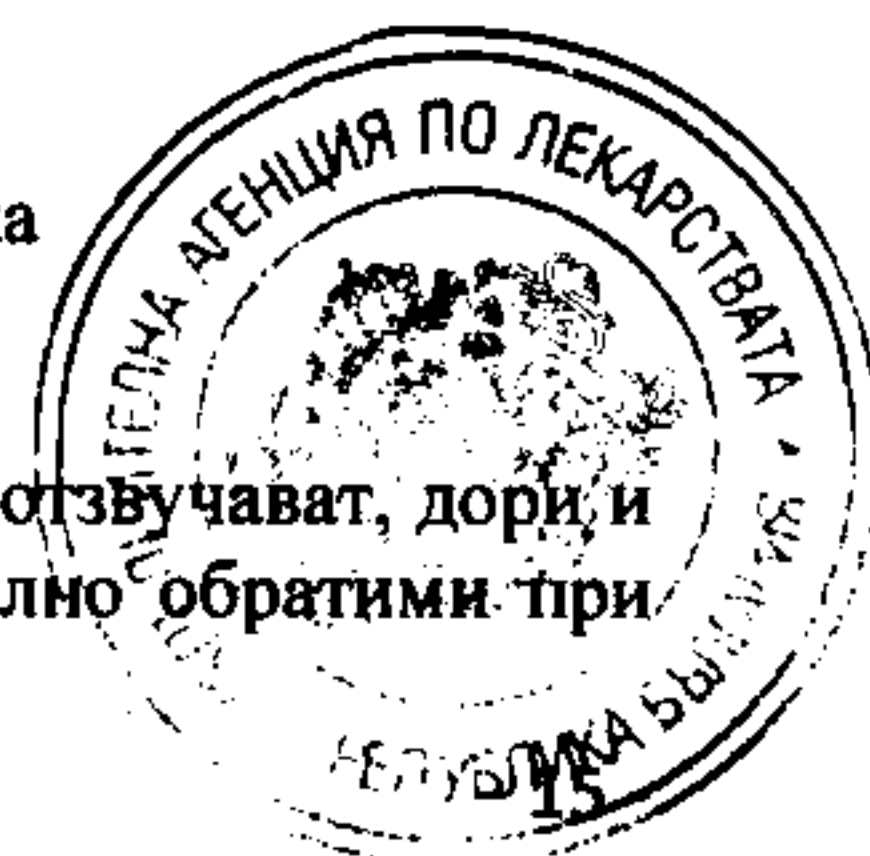
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести:	≥1/10
Чести:	≥1/100 до <1/10
Нечести:	≥1/1 000 до <1/100
Редки:	≥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:

Нечести: тромбоцитопения (особено при деца) или левкопения, които често отзвучават, дори и при продължаване на лечението, без то да се променя, но са винаги напълно обратими при преустановяване приема на валпроат.



Редки: кървене.

Много редки: В отделни случаи, увреждането на костния мозък може да доведе до лимфопения, неутропения, панцитопения или анемия.

С неизвестна честота: Натриевият валпроат може да предизвика понижаване на концентрациите на фибриноген и/или на коагулационния фактор VIII и да потисне вторичната фаза на тромбоцитната агрегация, като по този начин да се удължи времето на кървене.

Има съобщения за изолирани случаи на намаляване на концентрацията на фибриногена, най-често без никакви клинични прояви и предимно възникващо при прилагане на високи дози.

Нарушения на ендокринната система:

Много редки: Съобщава се за единични случаи на повишени нива на тестостерон.

С неизвестна честота: Има съобщения за аменорея и смущения в менструалния цикъл.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Редки: затлъстяване.

Нарушения на нервната система:

Нечести: главоболие, сънливост, дремливост, седация, тремор и парестезия

Редки: спазми и нарушена координация на движенията, раздразнителност, хиперактивност, халюцинации и тинитус.

Има съобщения за обратима или необратима загуба на слуха, но не е доказана причинна връзка с лекарствата, съдържащи валпроат.

Обърканост и ступор, които понякога може да са свързани със зачестяване на епилептичните припадъци и да доведат до енцефалопатия. За тях се съобщава предимно при много бързо повишаване на дозата на натриев валпроат и при използване на комбинирани антиепилептични терапевтични схеми (особено с фенобарбитал), и обикновено са обратими при намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

В редки случаи се съобщава за диплопия.

Много редки: Има съобщения и за отделни случаи на деменция, съпроводена с мозъчна атрофия с обратим характер при преустановяване на лечението.

С неизвестна честота: При продължително лечение в комбинация с други антиепилептици, особено фенитоин, може да се появят симптоми и признаци на мозъчно увреждане (енцефалопатия): зачестяване на припадъците, липса на двигателна активност, ступор, миастения (мускулна хипотония), моторни нарушения (хореоформена дискинезия) и тежки EEG промени.

Освен това се съобщава за поява на екстра пирамидни нарушения, включително обратим Паркинсонов синдром при лечение с валпроева киселина.

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: дозозависимо увеличаване или намаляване на телесното тегло, повишаване на апетита или безапетитие, патологични промени във вкуса.

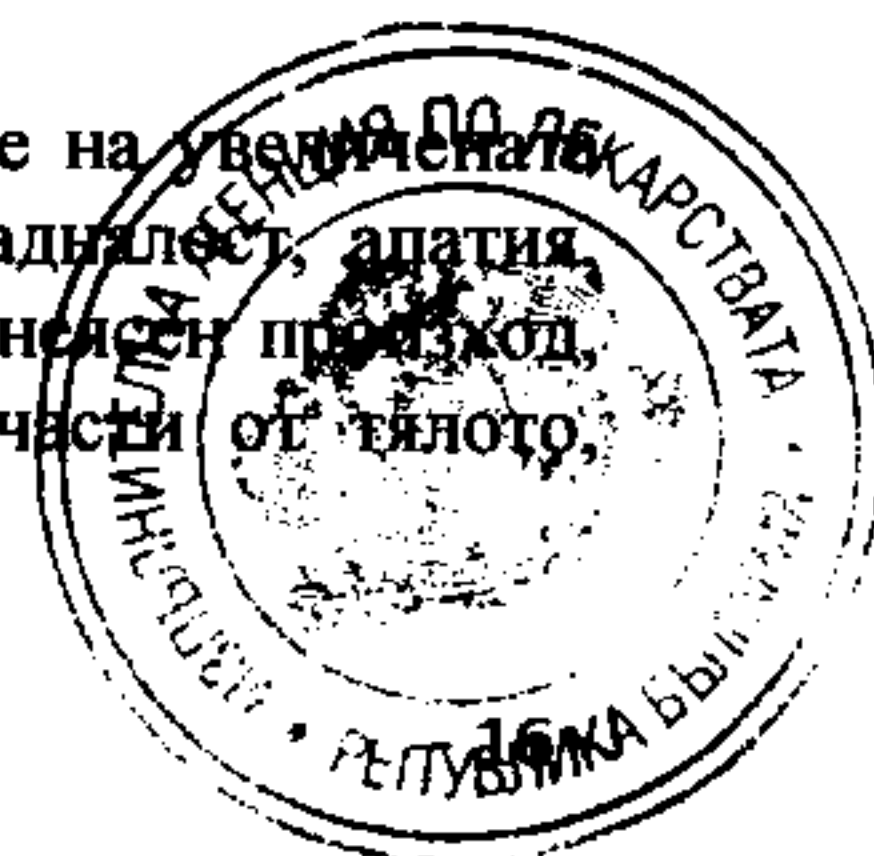
Редки: повишено слюноотделяне, диария, повръщане, хълцане. В редки случаи се отбелязват стомашно-чревни нарушения като гадене или стомашни болки в продължение на няколко дни, особено в началото на лечението, които не изискват спиране на лечението.

Хепатобилиарни нарушения:

Редки: Възникват сериозни дозозависими нарушения на чернодробната функция (поякога с фатален изход). Рискът от развитие на чернодробно увреждане е значително по-висок при деца, особено при лечение с няколко антиепилептични средства (вж. също точка 4.4).

По време на лечението пациентите трябва да бъдат следени специално за следните симптоми, които може да са признак за увреждане на черния дроб или панкреаса:

намаляване на антиепилептичния ефект, характеризиращо се с възобновяване на увеличената честота на епилептичните припадъци; персистиране на симптоми като отпадналост, апатия, анорексия, летаргия, гадене и многократно повръщане или коремна болка с неясен произход, увеличено натрупване на течности в тъканите в цялото тяло или някои части от тялото, нарушено съзнание с обърканост, безпокойство и моторни нарушения.



Съобщава се за единични случаи на увреждания на панкреаса, които се предшестват от подобни на по-горе изброените симптоми и понякога са с фатален изход. Бебетата и малките деца трябва да бъдат внимателно следени за поява на тези симптоми. В случай, че подобни прояви персистират или са тежко изразени, внимателният клиничен преглед трябва да бъде съпроводен със съответни лабораторни тестове.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: нарушения на нокътя и нокътното ложе.

Нечести: преходен косопад.

Редки: периферни отоци. Невнимателното интраартериално или перивенозно приложение може да доведе до тъканно увреждане.

Много редки: В отделни случаи, при употреба на лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина са се появили кожни реакции (еритема мултиформе) и изменения в защитните имунни механизми (васкулит, лупус еритематозус). Има съобщения за алергични реакции. Освен това, съобщава се за няколко изключителни случая на сериозни кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза или синдром на Lyell).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

С неизвестна честота: Има съобщения за намаляване на минералната плътност на костите, остеопения, остеопороза и фрактури при пациенти на продължителна терапия с натриев валпроат. Механизмът на тези ефекти върху костния метаболизъм не е известен.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: В литературата има единични съобщения за синдром на Фанкони (метаболитна ацидоза, фосфатурия, аминокиселинурия, глюкозурия), обратим след преустановяване на лечението с валпроат, но основните механизми все още не са изяснени.

Често е наблюдавана уринарна инконтиненция.

С неизвестна честота: енурезис при деца.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Много редки: Има отделни съобщения за поликистоза на яйчниците.

Вродени, фамилни и генетични нарушения

Вродени малформации и нарушения в развитието (вж. точки 4.4 и 4.6).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: локални реакции на мястото на инжектиране. Няколко минути след прилагане на Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор може да се появят гадене и сънливост, които спонтанно отзвучават след няколко минути.

Редки: възпаление на мястото на инжектиране, неспецифична болка.

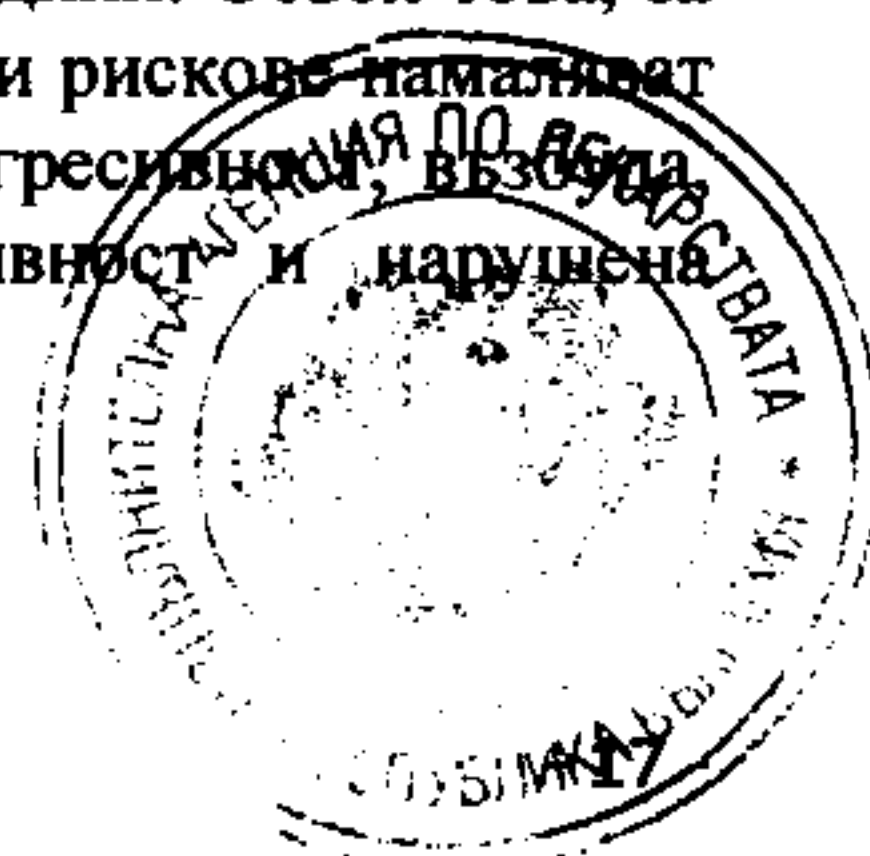
Изследвания:

Чести: Може да се появи изолирана и умерена хиперамиемия, без отклонение в чернодробните показатели или клинични прояви, което не налага прекъсване на лечението.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност на валпроат за педиатричната популация е сравним с този при възрастните, но някои нежелани лекарствени реакции са по-тежко изразени или се срещат главно в педиатричната популация. Съществува специфичен риск от тежко увреждане на черния дроб при новородени и при малки деца, особено при деца под 3 години. Освен това, за малките деца съществува специфичен риск от развитие на панкреатит. Тези рискове намаляват с увеличаване на възрастта (вж. точка 4.4). Психични нарушения, като агресивност, възбуда, нарушение на вниманието, абнормно поведение, психомоторна активност и нарушена способност за учене, се наблюдават предимно в педиатричната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При оценка на случай на интоксикация, трябва да се има предвид възможността за добавена токсичност вследствие на многократен прием на лекарството, напр. при суицидна идеация.

При терапевтични плазмени концентрации (40-100 µg/ml), токсичността на натриевия валпроат е относително ниска. Много рядко при възрастни и деца е наблюдавана остра интоксикация при серумни нива на валпроева киселина над 100 µg/ml. От литературата са известни изолирани случаи на остро или хронично предозиране с фатален изход. Наличието на натрий в съединенията с валпроат може да доведе до хипернатриемия в случаите на предозиране.

а) Симптоми на интоксикация:

Характерните симптоми включват състояния на обърканост, седирание (понякога прогресиращо до кома), миастения, хипорефлексия или арефлексия. Отбелязани са отделни случаи на хипотония, миоза, сърдечносъдови и респираторни нарушения, мозъчен оток и повишено вътречерепно налягане, метаболитна ацидоза и хипернатриемия.

Високите серумни нива при възрастни и деца водят до поява на неврологични нарушения, като зачестяване на епилептичните припадъци или поведенчески промени.

б) Лечение при интоксикация

Не е известен специфичен антидот. По тази причина трябва да се прилагат общите мерки за елиминиране на активната съставка от организма и поддържане на жизнените функции.

При интоксикация в резултат на перорално приложение са показани ранно провеждане на мероприятия, като предизвикване на повръщане (до 30 минути) или стомашна промивка (до 10-12 часа след поглъщане на лекарството), както и използване на активен въглен и стриктно наблюдение в интензивно отделение. Освен това, от полза може да са хемодиализа и форсирана диуреза. Перитонеалната диализа изглежда е по-малко ефективна. Няма достатъчно опит относно ефективността на хемоперфузията с активен въглен и тоталната плазмена замяна или трансфузия. При леки до умерени интоксикации се препоръчват интензивни клинични грижи без специфични дезинтоксикационни процедури, при мониториране на плазмените концентрации (особено при деца).

В някои случаи се съобщава за ефективно интравенозно прилагане на налоксон срещу замъгляване на съзнанието или безсъзнание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

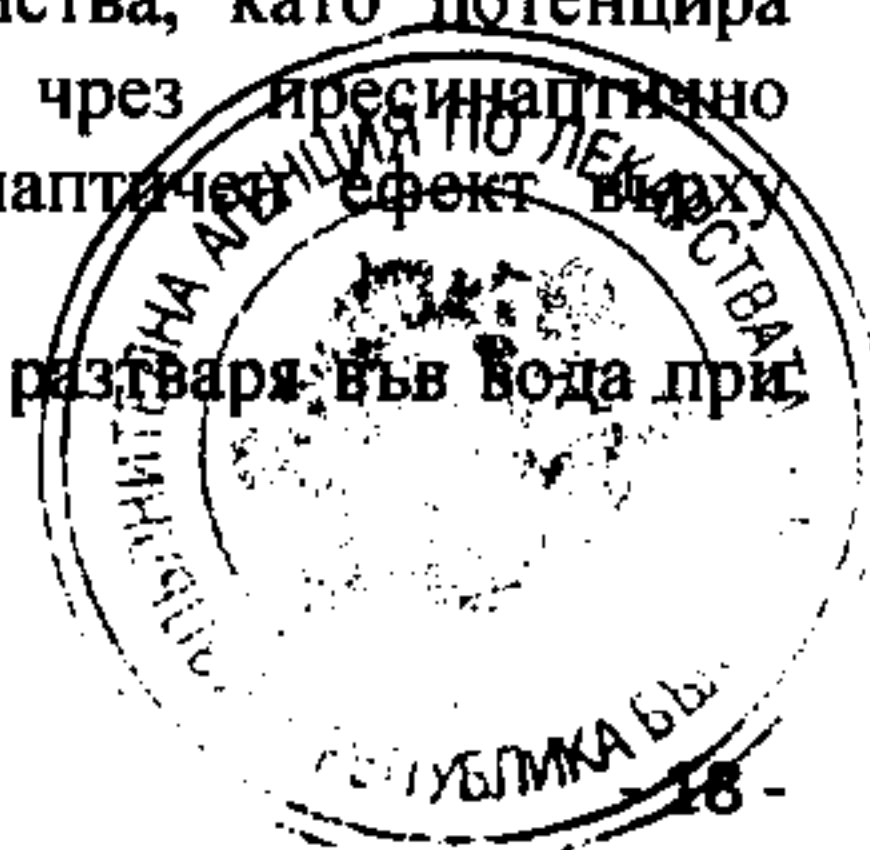
Фармакотерапевтична група: антиепилептици, производни на мастни киселини, АТС код: N03AG01.

Механизъм на действие

Валпроевата киселина е антиепилептично средство, което няма структурни сходства с други антиконвулсивни вещества. Приема се, че валпроевата киселина действа, като потенцира инхибиторната роля на гама-аминомаслената киселина (ГАМК) чрез пресинаптично повлияване на метаболизма на ГАМК и/или чрез директен постсинаптичен ефект върху йонните каналчета на невроналната мембрана.

Валпроевата киселина е слабо разтворима във вода (1:800), но лесно се разтваря във вода при свързване с натриева сол (1:0,4).

Фармакодинамични ефекти



Валпроевата киселина показва антиконвулсивна ефикасност при хора.

Клинична ефикасност и безопасност

При мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани изпитвания, включващи 11 антиепилептични лекарства (общо 199 изпитвания с участието на 27 863 пациенти, разпределени в групи, получаващи лекарства и 16 029 пациенти, приемали плацебо), прилагани за лечение на епилепсия, психиатрични заболявания (включително биполарно разстройство, шизофрения и тревожно разстройство) или други нарушения (вкл. невропатична болка), е установен повишен риск от суицидно-свързани събития (суицидна идеация и поведение) при болните, третирани с антиепилептици в сравнение с тези, приемащи плацебо. Събитията са равномерно разпределени за всички изпитвани лекарства и са се появили между 2-ра и 24-та седмица след началото на лечението. Рискът от суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептично лекарство е оценен на 0,43%, почти два пъти по-висок от този в групата, приемала плацебо (0,24%), което съответства на 2 случая повече на 1 000 пациента в групата, приемала антиепилептично средство в сравнение с групата, приемала плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция, разпределение

При интравенозно приложение, обикновено равновесни серумни нива се достигат след няколко минути и е възможно поддържането им по време на инфузията.

Определените средни терапевтични серумни концентрации са 40-100 µg/ml.

При нива над 100 µg/ml може да се очаква по-голяма честота на нежелани реакции или дори симптоми на интоксикация.

Концентрациите на валпроевата киселина в гръбначно-мозъчната течност са около 10% от серумните.

Обемът на разпределение зависи от възрастта; обикновено е между 0,13 и 0,23 l/kg, а при по-млади хора - между 0,13 и 0,19 l/kg.

Около 90-95% от валпроевата киселина се свързва с плазмените протеини, предимно с албумина. Свързването с плазмените протеини намалява при употреба на по-високи дози. Свързването с плазмените протеини е по-малко при пациенти в старческа възраст и при болни с нарушена бъбречна или чернодробна функция. При проведено проучване е установено повишаване на свободните фракции (8,5 до повече от 20%) при пациенти със значително нарушена бъбречна функция.

При хипопротеинемия е възможно общата концентрация на валпроевата киселина (т.е. както свободната, така и свързаната с плазмените протеини фракция) да остане в значителна степен непроменена, но може и да бъде намалена поради повишения метаболизъм на свободната фракция.

Биотрансформация, елиминиране

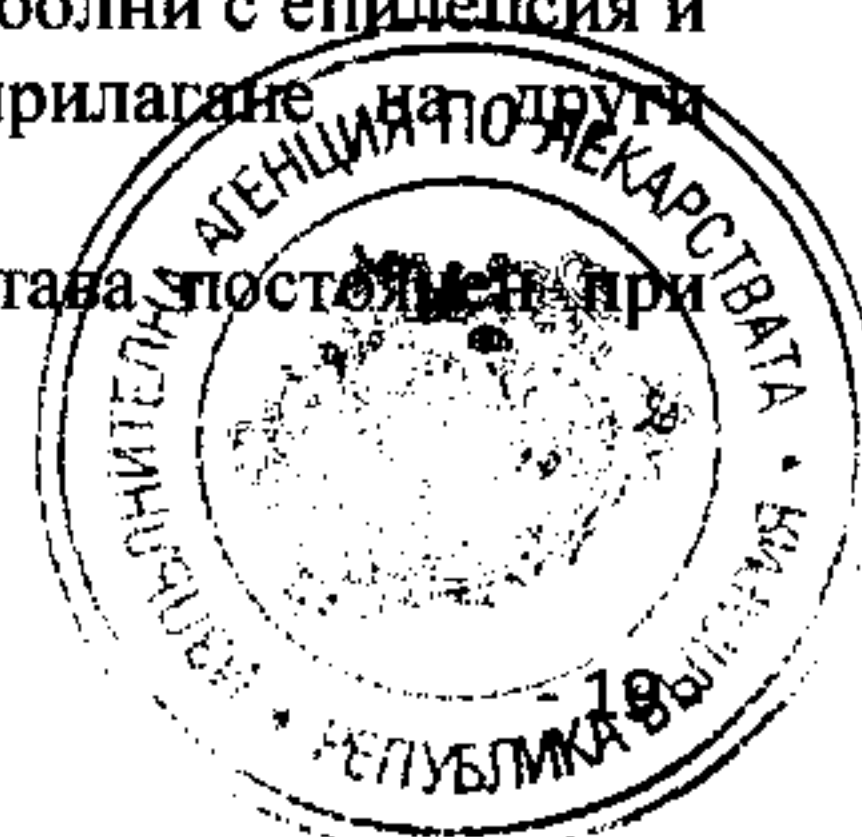
Биотрансформацията се осъществява посредством глюкоруниране, както и β, ω (омега) и ω-1 (омега-1) оксидиране. След бъбречна екскреция, около 20% от приетата доза се открива в урината под форма на естерен глюкуронид. Установени са повече от 20 метаболита, като тези, които са образувани вследствие на омега оксидирането се считат за хепатотоксични.

По-малко от 5% от приетата доза валпроева киселина се излъчва с урината в непроменен вид. Главен метаболит е 3-кето-валпроева киселина, който съставлява 20-40% от дозата, която се открива в урината. При мишки е установена антиконвулсанта активност на този метаболит, но неговия ефект при хора не е напълно изяснен.

Плазмен клирънс, плазмен полуживот

При проведено проучване е установен плазмен клирънс от 12,7 ml/min при болни с епилепсия и 5-10 ml/min при здрави лица; той се повишава при едновременно прилагане на други ензим-индуциращи антиепилептични средства.

Плазменият полуживот при монотерапия е обикновено 12-16 часа и остава постоянен при продължително лечение.



При комбиниране с други лекарства (напр. примидон, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) плазменият полуживот на валпроевата киселина се намалява до стойности между 4 и 9 часа в зависимост от степента на ензимната индукция.

Плазменият полуживот при новородени и деца до 18 месечна възраст е между 10 и 67 часа. Най-дълъг полуживот е отбелязан непосредствено след раждането, а след втория месец стойностите са сходни с тези на възрастните.

Полуживотът е удължен при пациенти с чернодробно заболяване. При предозиране времето на полуживот е до 30 часа.

През третия триместър на бременността, обемът на разпределение е увеличен, а чернодробният и бъбречният клирънс повишен, така че плазмените концентрации може да се понижат дори и при прием на постоянни дози. Освен това, степента на свързване с плазмените протеини може да се промени и свободната (терапевтично активната) фракция на валпроевата киселина да се повиши по време на бременността.

При деца над 10 годишна възраст и при юноши клирънсът на валпроат е подобен на този, установен при възрастни. При педиатричните пациенти под 10 години системният клирънс на валпроат варира с възрастта. При новородените и бебетата до 2 месеца, клирънсът на валпроат е понижен в сравнение с този при възрастни и е най-нисък непосредствено след раждането. В обзор от научната литература е публикувано, че плазменият полуживот на валпроат при бебета под 2 месеца показва значителна вариабилност на стойностите от 1 до 67 часа. При деца на възраст от 2 до 10 години клирънсът на валпроат е с 50% по-висок от този при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

При проучванията за остра токсичност при различни животински видове са установени стойности на LD₅₀ при интравенозно прилагане между 750 и 950 mg/kg телесно тегло и между 1 200 и 1 600 mg/kg телесно тегло след перорално приложение.

Тези данни показват, че острата токсичност на натриев валпроат при мишки и плъхове е малко по-висока при интравенозно, отколкото при перорално приложение. Интравенозната LD₅₀ при мишки и плъхове е около 40 пъти по-висока от препоръчителната максимална терапевтична дневна доза при хора (40 mg/kg телесно тегло).

Хронична токсичност

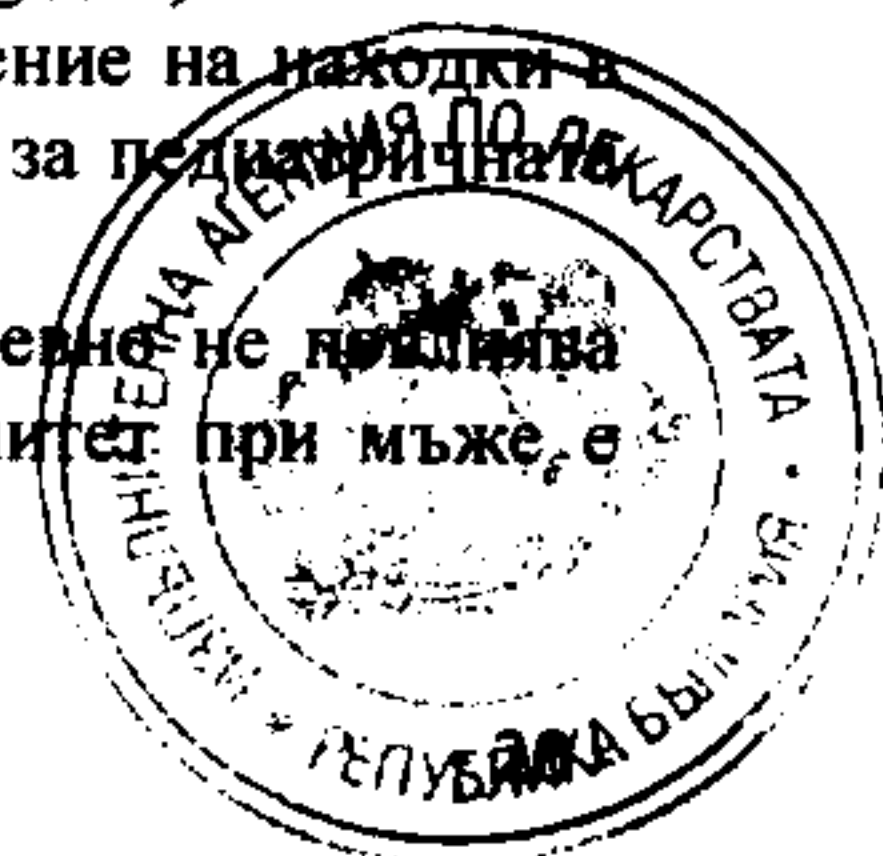
При 4-седмично проучване за токсичност при кучета не са установени токсични промени при интравенозно приложение на натриев валпроат в доза 50 mg/kg т.т. (приложена в две разделни дози от 25 mg/kg т.т.).

Изследванията за хронична токсичност при плъхове, третирани с дози над 250 mg/kg и кучета, третирани с дози над 90 mg/kg (перорално приложение) показват тестикуларна атрофия, дегенерация на отводните каналчета и намалена сперматогенеза, както и промени в белите дробове и простатата.

В проучвания за токсичност при многократно прилагане са съобщени тестикуларна дегенерация/атрофия или нарушения в сперматогенезата и намаляване на теглото на тестисите при възрастни плъхове и кучета след перорално приложение в дози съответно 1 250 mg/kg/ден и 150 mg/kg/ден.

При ювенилни плъхове намаляване на теглото на тестисите е наблюдавано само при дози, надвишаващи максималната поносима доза (от 240 mg/kg/ден при интраперитонеално или интравенозно приложение), без свързани хистопатологични промени. Не са наблюдавани ефекти върху мъжките репродуктивни органи при поносими дози (до 90 mg/kg/ден). Въз основа на тези данни ювенилните животни не се считат за по-податливи по отношение на находки в тестисите, в сравнение с възрастните. Значението на находките в тестисите за педиатричната популация не е известно.

В проучване за фертилитета при плъхове, валпроат в дози до 350 mg/kg/дневно не влияе на репродуктивната функция при мъжките индивиди. Въпреки това инфертилитет при мъже е идентифициран като нежелана реакция при хората (вж. точки 4.6. и 4.8).



Мутагенен и туморогенен потенциал

Изследванията за мутагенност при бактерии, както и при плъхове и мишки са отрицателни. Проведени са продължителни изследвания при плъхове и мишки. В много високи дози при женски плъхове е наблюдавана увеличена честота на подкожен фибросарком.

Репродуктивна токсичност

Установена е причинно-следствена връзка между експозицията на валпроева киселина през първия и началото на втория триместър на бременността и увеличения риск от дефекти на невралната тръба (напр. спина бифида, менингомиелоцеле), други средно тежки дефекти като хипоспадия при момчета, малформации на скелета и сърцето. Подобни малформации със сравнима често са се появили и с други антиепилептични лекарства. Рядко се установява двустранна аплазия на радиуса, но се приема за специфичен ефект на лекарства, съдържащи валпроева киселина. Употребата на валпроева киселина по време на бременност се свързва и с по-голяма честота на аномалии, като фациална дизморфия, понякога съпроводена с умствено изоставане, както и аномалии на пръстите на горните и долните крайници, включително на ноктите.

Репликация на HIV

Отделни *in vitro* проучвания показват, че е възможно натриевият валпроат да има стимулиращ ефект по отношение репликацията на HIV вирусите. Ефектът *in vitro* не е ясно изразен и не зависи от използваните експериментални модели и/или индивидуалните клетъчни реакции към валпроат. Не са известни потенциални клинични последици от тези наблюдения. Независимо от това, тези данни трябва да се имат предвид при оценка на резултатите от рутинните вирусологични тестове при HIV-позитивни пациенти, лекувани с натриев валпроат.

Локална поносимост

При зайци е установена относителна добра интравенозна поносимост след еднократно приложение на инжекционен разтвор на натриев валпроат. При многократно прилагане на 50 mg/kg т.т. два пъти дневно в една и съща вена на ухото са възникнали оток, тромбоза и некроза на венозния съд. При кучета не са отчетени клинични признаци на непоносимост при двукратно прилагане на 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно в продължение на 5 дни. При зайци, перивенозната апликация на единични дози е предизвикала поява на еритема, оток и некроза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенфосфат додекахидрат
Натриев хидроксид
Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

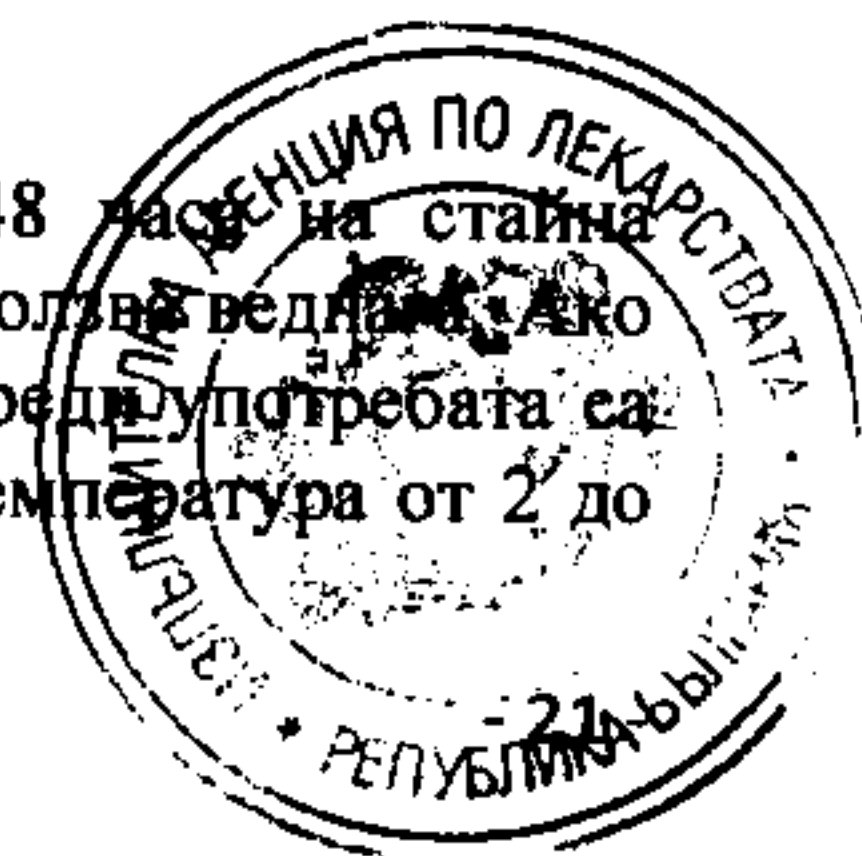
При едновременно интравенозно приложение на други лекарства, Конвулекс инжекционен разтвор/инфузионен разтвор трябва да се прилага през отделен венозен път, тъй като не може да се изключи поява на несъвместимости.

6.3 Срок на годност

5 години в оригиналната опаковка.

Срок на годност след разреждане:

Химичната и физична стабилност при употреба са демонстрирани за 48 часа на стайна температура. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето за съхранение при употреба и условията преди употребата са отговорност на потребителя и не би трябвало да е повече от 24 часа при температура от 2 до



8°C, освен ако разтварянето/разреждането не е проведено при контролирани и валидирани асептични условия. Всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли. Използвайте само бистър, безцветен или леко жълт разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ампули (безцветно стъкло, стъкло тип I), всяка от 5 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110203

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

Дата на първо разрешаване: 29.03.2011 г.

Дата на последно подновяване: 23.03.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2023

