

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

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Им Рег. №	20000210
Идентификация №	68286
Издаване	27-03-2025

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, мека.

Овални, розови желатинови капсули със стомашно-устойчиво покритие.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсии:

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

Биполярни разстройства:

Лечение и профилактика на остри маниакални епизоди свързани с биполярни разстройства.

Лечение на маниен епизод при биполярно разстройство, когато литий е противопоказан, или не се толерира. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се обмисли при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остра мания.

Мигрена:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Епилепсии и манийни епизоди при биполярно разстройство

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, биполярно разстройство или мигрена. 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).

Мъже

Препоръчва се лечението с Конвулекс да се започне и контролира от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполярно разстройство или мигрена (вж. точки 4.4 и 4.6).

Епилепсии

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

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

Монотерапия

Възрастни

Първоначално се прилагат 600 mg дневно (5-10 mg/kg телесно тегло), с последващо постепенно повишаване с 5-10 mg/kg на 3-7 дневни интервали докато се постигне контрол на припадъците. Обикновено това се постига с дневна доза от 1 000-2 000 mg (20-30 mg/kg телесно тегло). Ако се постигне адекватен контрол на припадъците при използване на тази дозировка, дозата може да се увеличи до 2 500 mg дневно.

Педиатрична популация

Първоначално се прилагат 10-20 mg/kg телесно тегло, с последващо постепенно повишаване с 5-10 mg/kg на 3-7 дневни интервали докато се постигне контрол на припадъците. Обикновено това се постига с дневна доза 20-30 mg/kg телесно тегло (За ориентация вижте също таблицата за дозиране.). Ако с тези дози не може да се постигне адекватен контрол на припадъците, дневната доза може да се увеличи до 35 mg/kg телесно тегло. В отделни случаи е възможно да бъде необходимо използване на дози над 40 mg/kg/ден.

При деца, при които се налага да се прилагат по-високи дози от 40 mg/kg/ден, е необходимо редовно да се контролират лабораторните и хематологични показатели.

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

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

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на валпроат може да се промени при пациенти в напреднала възраст.

Дозировката трябва да се определи в зависимост от контрола на припадъците. (вж. също точка 5.2)

Препоръчват се следните дневни дози за валпроат

(Таблицата е за ориентировка):

Възраст	Телесно тегло (kg)	Средна доза (mg/дневно)
3-6 месеца	≈5,5-7,5	150
6-12 месеца	≈7,5-10	150-300



1-3 години	≈10-15	300-450
3-6 години	≈15-20	450-600
7-11 години	≈20-40	600–1 200
12-17 години	≈40-60	1 000–1 500
Възрастни (включително пациенти в напреднала възраст)	≥60	1 200–2 100

Пациенти с бъбречна недостатъчност и/или нарушение на чернодробната функция

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). Дозата трябва да се определи въз основа на клиничната картина, тъй като мониторирането на плазмените концентрации може да бъде подвеждащо (вж. също точка 5.2)

Комбинирана терапия

При започване на лечение с Конвулекс капсули при пациенти, които вече провеждат лечение с други антиконвулсанти, дозировката на използвания преди медикамент трябва бавно да се намалява. Започването на терапия с Конвулекс трябва да се осъществява постепенно до достигане на набелязаната доза след около 2 седмици. При прилагане на Конвулекс капсули в комбинация с антиконвулсанти, които индуцират активността на чернодробните ензими, напр. фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин, може да се наложи повишаване на дозата с 5 до 10 mg/kg/дневно.

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

Биполярни разстройства и мигрена

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

Биполярни разстройства (само при възрастни пациенти)

Остра терапия: Препоръчва се начална доза от 600-900 mg дневно. Силно възбудени пациенти може да се третират с дози до 1 500 mg дневно. Постепенно повишаване на дозата трябва да се извършва на интервали между 2 и 4 дни и да се съпровожда с мониториране на плазмените концентрации (обичайни терапевтични граници: между 50 и 125 ml/l) до отбелязване на клинично подобрене или поява на нежелани лекарствени реакции.

Профилактика на рецидиви: Обичайните дневни дози са между 1 000 и 2 000 mg.

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. Формите с удължено освобождаване могат да бъдат прилагани един път, или два пъти дневно. Дозата трябва да бъде увеличена колкото е възможно по-бързо, за да се постигне най – ниската терапевтична доза, която води до желания клиничен ефект. Дневната доза трябва да бъде адаптирана спрямо клиничния отговор, за да се определи най-ниската ефективна доза за индивидуалния пациент.

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

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



Педиатрична популация

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

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

Мигрена (само при възрастни пациенти)

Жени с детероден потенциал и бременни жени

Конвулекс трябва да се започне от специалист с клиничен опит при лечение на мигрена. Лечението трябва да започне, само ако други лечения са неефективни или не се понасят (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.6) и ползата и рискът трябва внимателно да се оценяват при рутинни прегледи.

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

Начин на приложение

Перорално приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Активно чернодробно заболяване
- Анамнестични данни за тежко увреждане на функцията на черния дроб, особено във връзка с прием на лекарствени продукти
- Чернодробна порфирия
- Профилактика на мигренозни пристъпи при бременни и жени в детеродна възраст, които не използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с валпроат (вж. точка 4.4 и 4.6). Трябва да се изключи бременност преди започване на лечение с валпроат
- 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, свързано с POLG гена (виж т. 4.3)
- 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 предпазни мерки при употреба



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 капсули 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 и профилактика на мигренозни пристъпи

- 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 или мигрена.
- 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 и мигрена, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполарно разстройство и



мигрена, лечението 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.

Употреба при пациенти от мъжки пол

Ретроспективно обсервационно проучване показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца, чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или леветирацетам (вж. точка 4.6).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск (вж. точка 4.6) и да обсъдят необходимостта от обмисляне на ефективна контрацепция, включително и за партньорката, по време на употребата на валпроат и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите от мъжки пол, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът остава най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се оценят индивидуалните обстоятелства. Препоръчително е при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполарно разстройство или мигрена.

Налични са обучителни материали за медицински специалисти и пациентите мъже. На пациентите от мъжки пол, използващи валпроат, трябва да се предостави ръководство за пациента.

Увреждане на черния дроб: Преди започване на лечението трябва да се направи подробно изследване на чернодробните показатели, което да се повтаря периодично на 6 месеца, особено



при болни с повишен риск и такива с анамнестични данни за чернодробно заболяване; подобни пациенти трябва да бъдат внимателно клинично наблюдавани (вж. също точка 4.8).

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

При пациентите с биохимични отклонения трябва да бъде извършена повторна клинична преценка и показателите на чернодробната функция (включително протромбиново време) трябва да се мониторира до тяхното нормализиране. Патологично повишеното протромбиново време, особено придружено с патологични стойности на други съответни тестове, изисква спиране на лечението.

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

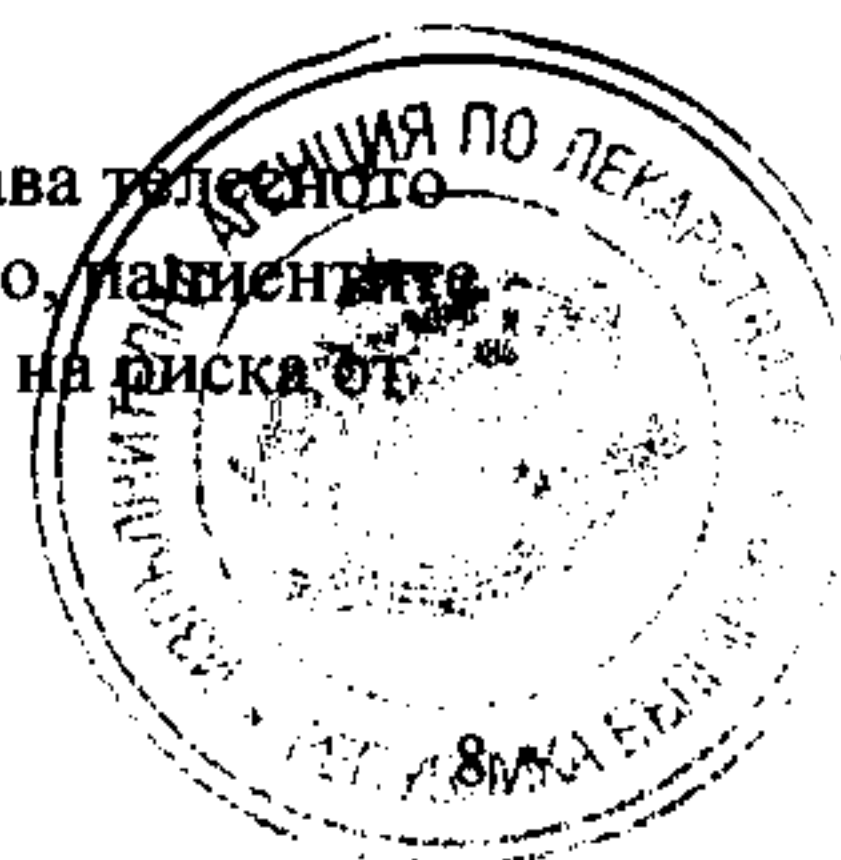
В началните стадии на чернодробна недостатъчност, клиничните показатели имат по-голяма стойност от лабораторните изследвания за поставяне на правилна диагноза. Тежкото или фатално чернодробно заболяване може да се предшества от неспецифични прояви, обикновено с внезапно начало, като загуба на контрол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

При пациенти с нарушена чернодробна функция, трябва незабавно да се преустанови едновременния прием на салицилати, поради еднаквите пътища на метаболизъм, което повишава риска от чернодробна недостатъчност.

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

Панкреатични: Отбелязани са много редки случаи на тежък панкреатит, който е възможно да бъде с фатален изход. Рискът от фатален изход е по-голям при малки деца и намалява с повишаване на възрастта. Възможно е тежките форми на припадъци или тежкото неврологично увреждане в комбинация с антиконвулсивната терапия да бъдат рискови фактори за тежък панкреатит. Рискът от фатален изход се повишава при възникване на чернодробна недостатъчност заедно с панкреатит. Пациентите трябва да бъдат предупреждени незабавно да се консултират с лекуващия лекар при поява на симптоми суспектни за панкреатит (напр. коремни болки, гадене, повръщане). При подобни пациенти е необходима внимателна клинична преценка (включително определяне на серумната амилаза); при установяване на панкреатит трябва да се преустанови лечението с валпроева киселина. При пациентите с анамнестични данни за панкреатит трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение (вж. също точка 4.8).

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



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

Тежки кожни нежелани реакции и ангиоедем

Тежки кожни нежелани реакции (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), като синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), еритема мултиформе и ангиоедем, са съобщени във връзка с лечението с валпроат. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на сериозни кожни прояви и да бъдат наблюдавани внимателно. В случай, че се наблюдават признаци на SCARs или ангиоедем, е необходима бърза оценка и лечението трябва да се преустанови, ако диагнозата на SCAR или ангиоедем се потвърди.

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

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

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

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

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

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

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

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 подлежащите 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 фамилен анамнез за и/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 (виж. точка 4.3).

Сорбитол:

Този лекарствен продукт съдържа във всяка капсула 7,7 mg сорбитол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на валпроат върху други лекарствени продукти

- Невролептици, МАО инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини

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

- Алкохол

Валпроат може да потенцира ефектите на алкохола.

- Фенобарбитал

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

- Примидон

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

- Фенитоин

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

- Карбамазепин

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

- Ламотрижин

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

- Зидовудин



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

- Витамин К-зависими антикоагуланти и ацетилсалицилова киселина

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

- Темозоломид

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

- Нимодипин

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

- Клозапин

Едновременното лечение с валпроат и клозапин може да повиши риска от неутропения и клозапин-индуциран миокардит. Ако е необходима съпътстваща употреба на валпроат с клозапин, е необходимо внимателно проследяване и за двете събития.

Ефекти на други вещества върху натриев валпроат

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

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

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

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

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

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

Холестирамин може да намали абсорбцията на валпроева киселина.

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 наведе 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.

Други взаимодействия

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност и жени с детероден потенциал

Лечение на епилепсия

- Валпроат е противопоказан по време на бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение
- 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)

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)

Тератогенност и ефекти върху развитието от in utero експозиция

Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност

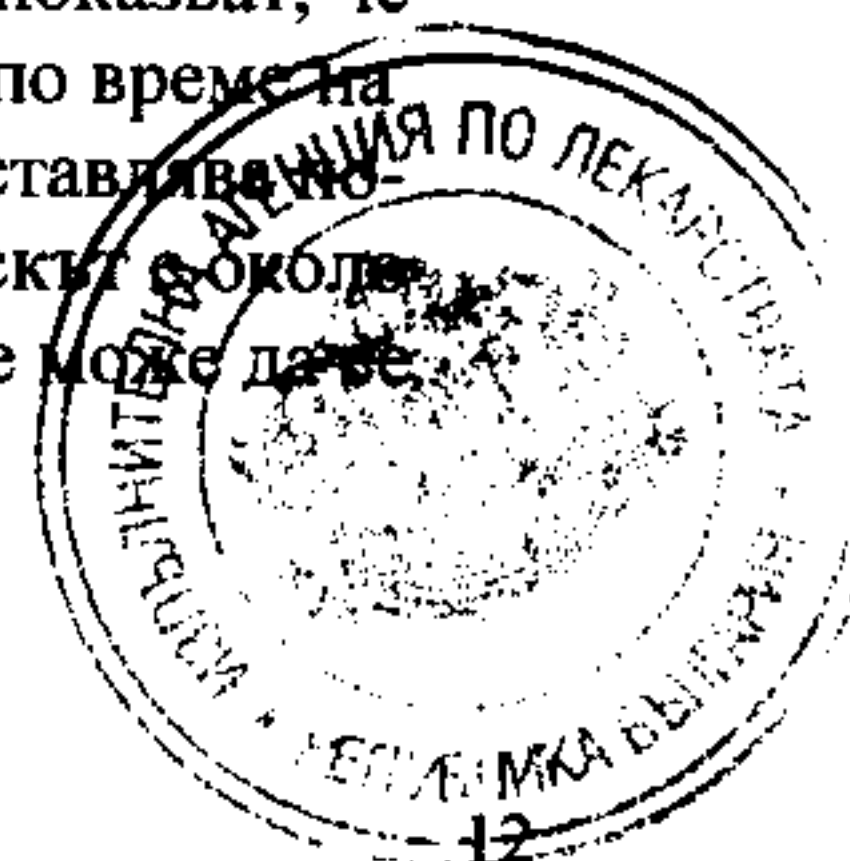
При жените, както монотерапията, така и политерапията с валпроат са свързани с абнормен изход на бременността. Наличните данни показват, че антиепилептичната политерапия, включваща валпроат, е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапия с валпроат.

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 в резултат на експозиция in utero

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 вълча паст, 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 на нервната система в резултат на експозиция in utero

Данни показват, че експозиция на валпроат *in utero* 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 експозиция на валпроат *in utero* 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.

Коефициент за интелигентност (IQ), оценен при деца на 6 години с анамнеза за експозиция на валпроат *in utero*, 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 коефициент на интелигентност (IQ) на майката, въпреки че ролята на смущаващите фактори не може да се изключи при деца.

Данните по отношение на дългосрочния изход са ограничени.

Наличните данни показват, че децата с експозиция на валпроат *in utero* са с повишен риск от разстройства в аутистичния спектър (приблизително три пъти) и детски аутизъм (около пет пъти) в сравнение с общата популация на проучването.

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

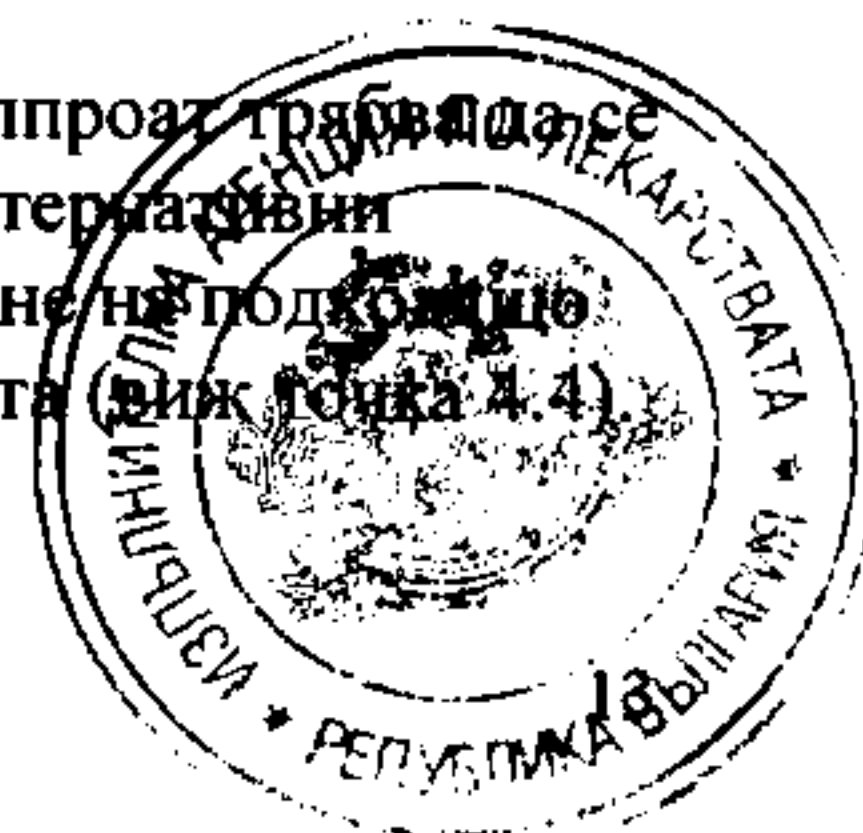
Жени в детеродна възраст

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 (вж. 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 и мигрена, ако жената планира да забременее, трябва да се проведе консултация със специалист с опит в лечението на биполярно разстройство и мигрена, 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 и профилактика на мигренозни пристъпи е противопоказан за употреба по време на бременност. Валпроат като лечение за епилепсия, е противопоказан при бременност, освен когато няма подходящо алтернативно лечение (вж. точка 4.3 и 4.4).

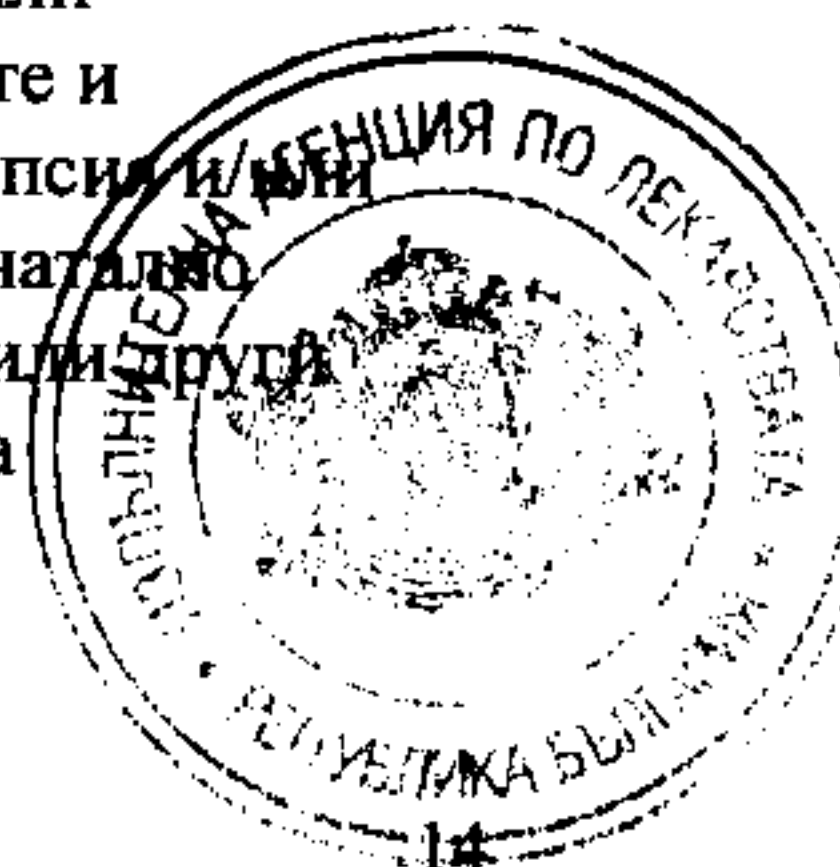
Ако жена, която се лекува с валпроат, забременее, тя трябва незабавно да се насочи към специалист, за да се преоцени лечението с валпроат и да се обсъдят алтернативни възможности. По време на бременност, тонично-клоничните гърчове на майката и епилептичен статус с хипоксия могат да носят определен риск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

Наличните данни дават основание да се приеме, че антиконвулсивната монотерапия е за предпочитане при лечение на бременни жени. Преди забременяване трябва да се преоцени големината на дозата и да се използва най-ниската ефективна доза и дневната доза на валпроат да се раздели в няколко малки дози, които да се приемат през деня, тъй като има данни, че изходът от патологичната бременност е свързан с по-високи дневни дози и големината на индивидуалната доза. Честотата на дефектите на невралната тръба се повишава с увеличаване на дозите, особено над 1 000 mg. Препоръчва се разделянето на общата доза на няколко отделни приема и употребата на форми с удължено освобождаване може да се предпочита пред останалите лекарствени форми, за да се избегнат високи пикови плазмени концентрации. 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 биполярно разстройство. Въпреки това, трябва да се започне специализирано пренатално проследяване с цел да се открие възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации. Бременните трябва да бъдат внимателно изследвани с ултразвукова диагностика и други подходящи мероприятия (вж. точка 4.4).



Показание „профилактика на мигренозни атаки”

Конвулекс е противопоказан за профилактика на мигренозни пристъпи по време на бременност и жени с детероден потенциал, които не използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с валпроат (вж. точки 4.4 и 4.6 по-горе). Трябва да се изключи бременност преди лечение с валпроат.

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 фенobarбитал 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.

Мъже и потенциален риск от разстройства на неврологичното развитие при деца чиито бащи са лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването.

Ретроспективно обсервационно проучване в 3 скандинавски държави показва повишен риск от разстройства на неврологичното развитие (neurodevelopmental disorders, NDD) при деца (от 0 до 11-годишна възраст), чиито бащи са лекувани с валпроат като монотерапия през 3-те месеца преди зачеването, в сравнение с децата, чиито бащи са лекувани с ламотрижин или леветирацетам като монотерапия, с обобщено коригирано съотношение на риска (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Коригираният кумулативен риск от NDD варира между 4,0 % и 5,6 % в групата на валпроат спрямо между 2,3 % и 3,2 % в комбинираната група на ламотрижин/леветирацетам. Проучването не е достатъчно мащабно, за да се изследва връзката със специфични подтипове NDD, а ограниченията на проучването включват потенциално „замъгляване“, свързано с показанието и разлики във времето на проследяване между групите с експозиция. Средното време на проследяване на децата в групата с валпроат варира между 5,0 и 9,2 години в сравнение с 4,8 и 6,6 години за децата в групата с ламотрижин/леветирацетам. Като цяло е възможен повишен риск от NDD при деца на бащи, лекувани с валпроат през 3-те месеца преди зачеването, но причинноследствената връзка с употребата на валпроат не е потвърдена. Освен това в проучването не е оценен рискът от NDD при деца, чиито бащи са спрели приема на валпроат повече от 3 месеца преди зачеването (т.е. е възможна нова сперматогенеза без експозиция на валпроат).

Като предпазна мярка, предписващите лекари трябва да информират пациентите мъже за този потенциален риск и да обсъдят необходимостта от ефективна контрацепция, включително за партньорката, докато използват валпроат и поне 3 месеца след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). Пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечението и в продължение на поне 3 месеца след прекратяване на лечението.

Пациентите мъже, лекувани с валпроат, трябва редовно да се преглеждат от лекуващия ги лекар, за да се прецени дали валпроатът е най-подходящото лечение за тях. За пациенти от мъжки пол, които планират да заченат дете, трябва да се обмислят и да се обсъдят с тях подходящи алтернативи на лечението. Във всеки отделен случай трябва да се прецени



индивидуалните обстоятелства. Препоръчва се при необходимост да се потърси съвет от специалист с опит в лечението на епилепсия, биполарно разстройство или мигрена.

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани съгласно следната честота:

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

Нарушения на кръвта и лимфната система:

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

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

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

Нарушения на имунната система:

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

Нарушения на ендокринната система

Рядко се съобщава за увеличени нива на тестостерона.

Нарушения на метаболизма и храненето:



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

Психични нарушения:
Депресия.

Нарушения на нервната система:

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

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

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

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

Рядко са отбелязвани поява на шум в ушите и загуба на слуха (обратими или дефинитивни), въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка.

В редки случаи се съобщава за главоболие и нистагъм.

Наблюдавани са също гадене, седиране, екстрапирамидни нарушения.

В редки случаи се съобщава за диплопия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:
Нечести: плеврален излив (еозинофилен).

Стомашно-чревни нарушения:

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

Хепатобилиарни нарушения:

Възможно е повишаване на трансаминазите в началото на лечението. В редки случаи след прием на валпроева киселина, възникват сериозни нарушения на чернодробната функция, които понякога са с фатален изход (вж. също точка 4.4). Рядко се наблюдава порфирия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

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



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Има съобщения за намаляване на минералната плътност на костите, остеопения и остеопороза при пациенти на продължителна терапия с Конвулекс. Механизмът на тези ефекти върху костния метаболизъм не е известен.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

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

Често е наблюдавана уринарна инконтиненция.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Рядко се съобщава за поликистозни яйчници, както и за дисменорея и аменорея. Много рядко се отбелязва гинекомастия.

Вродени, фамилни и генетични нарушения:

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

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

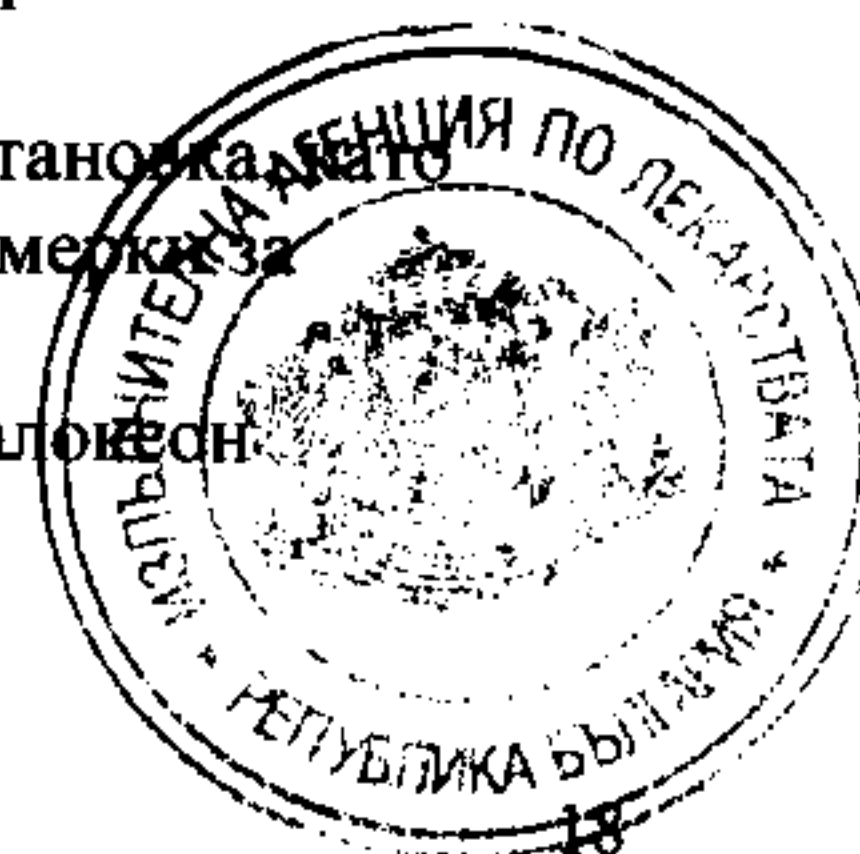
Отбелязани са случаи на инцидентно или целенасочено предозиране. При плазмени концентрации до 5-6 пъти по-високи от максималните терапевтични нива е малко вероятна поява на други симптоми освен гадене, повръщане и замаяност.

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

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

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

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

Валпроевата киселина е антиконвулсант

Психотропната активност на валпроат води до по-добра вазомоторна координация и повишени концентрационни способности.

Клинична ефективност и безопасност

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

При мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания включващи 11 антиепилептични лекарствени продукта (общо 199 проучвания обхващащи 27 863 пациента в групите третирани медикаментозно и 16 029 болни приемали плацебо) приложени за лечение на епилепсия, психиатрични заболявания (включително биполарни разстройства, шизофрения и страхови неврози) или други нарушения (вкл. невропатична болка), бил установен повишен риск от суицидно свързани събития (суицидни идеи и поведение) при болните третирани с антиепилептици в сравнение с тези приемащи плацебо. Проявите били еднакво разпределени за всички проучвани препарати и се изявили между 2-та и 24-та седмица от започване на лечението. Рискът от суицидни идеи и поведение при пациенти третирани с антиепилептични лекарствени продукти бил оценен на 0,43%, почти два пъти по-висок от тези приемали плацебо (0,24%), което съответства на 2 случая на 1 000 болни от групата приемала антиепилептични средства в сравнение с тази взимала плацебо.

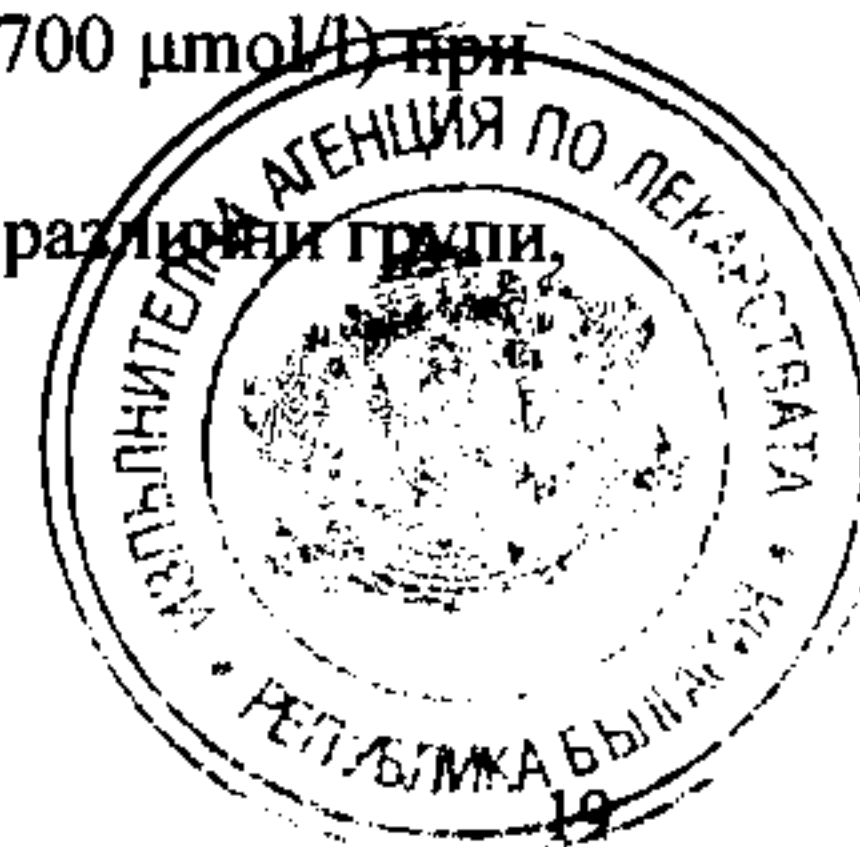
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение



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

Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Специални групи пациенти

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

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

Пациенти с чернодробно увреждане

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

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

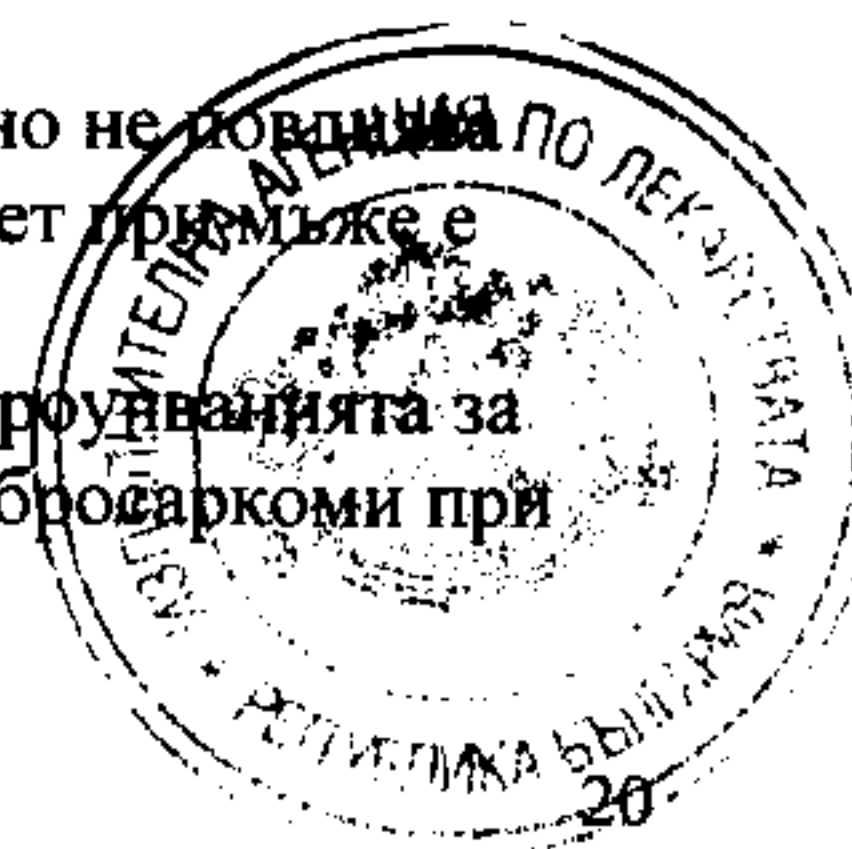
Изследванията за хронична токсичност с валпроат при плъхове и кучета показали намалена сперматогенеза и тестикуларна атрофия.

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 повлиява репродуктивната функция при мъжките индивиди. Въпреки това инфертилитетът може да е идентифициран като нежелана реакция при хората (вж. точки 4.6. и 4.8).

При генотоксичните изследвания не е установен мутагенен потенциал. При проучванията за карциногенен потенциал била установена по-голяма честота на подкожни фибросаркоми при



мъжки плъхове. Не е известно значението на тези данни за хора. Валпроатът показал безспорна тератогенност при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Карион 83
Глицерол 85%
Желатин
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид червен (Е 172)
Солна киселина
Метакрилова киселина-етилакрилат кополимер (1:1) дисперсия 30%
Триетилов цитрат
Макрогол 6000
Глицерол моностеарат 45-55 тип II

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение.

Да се съхранява под 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20000210

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

Дата на първо разрешаване: 06 юни 2000 г.
Дата на последно подновяване: 30 май 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2024

