

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 хроно 300 mg, таблетки с удължено освобождаване
Convulex chrono 300 mg, prolonged-release tablets

Конвулекс хроно 500 mg, таблетки с удължено освобождаване
Convulex chrono 500 mg, prolonged-release tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Код на продукта - Приложение 1	
Рег. №	20030185/90
Разрешение №	32485-6, 10-02-2016

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Конвулекс хроно 300 mg съдържа 300 mg натриев валпроат (*sodium valproate*).
Всяка таблетка Конвулекс хроно 500 mg съдържа 500 mg натриев валпроат (*sodium valproate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели, с овална форма, разделителна линия и гравирани надпис „CC3“, респ. „CC5“ от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

- Първично генерализирани припадъци и епилепсии
 - Типове пристъпи: абсанси, миоклонични, генерализирани тонично-клонични, инфантилни спазми
 - Генерализирани епилепсии и епилептични синдроми: абсансна епилепсия, ювенилна миоклонична епилепсия (синдром на Janz), епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци при събуждане, фотосензитивни епилепсии
 - Синдром на Lennox-Gastaut
- Фокални (парциални) пристъпи и епилепсии с или без вторична генерализация

Биполарно афективно разстройство

Лечение и профилактика на манийни епизоди при биполарни разстройства.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

Момичета, девойки, жени с детероден потенциал и бременни жени

Конвулекс хроно трябва да се започне и проследява от лекар с клиничен опит в епилепсията или биполарно разстройство. Лечение трябва да се започне, само ако други лечения са неефективни или не се понасят (вж. точка 4.4 и 4.6), и ползата и рискът трябва внимателно да се оценяват при рутинни прегледи. За предпочитане е, Конвулекс хроно да се предписва като монотерапия с най-ниската ефективна доза, ако е възможно лекарствена форма с удължено освобождаване, за да се предотвратят високи пикови плазмени концентрации. Дневната доза трябва да бъде разделена поне на два приема.

Епилепсия:

Монотерапия

Обичайната дозировка е както следва:

Възрастни

Лечението се започва с 500-600 mg дневно, след което дозата бавно се повишава на тридневни интервали, до постигане на контрол върху пристъпите. Това най-често се постига при дозировка между 1 000 mg и 2 000 mg дневно т.е. 20-30 mg/kg телесна маса. Когато не се получи адекватен контрол върху пристъпите при тази дозировка, дозата може да се повиши до 2 500 mg дневно.

Педиатрична популация

Деца над 20 kg:

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

Деца под 20 kg

Обикновено началната дозировка е приблизително 10-15 mg/kg телесно тегло дневно, последвано от покачване на дозировката при разредени интервали, до достигане на максимална доза от 50 mg/kg/24 часа.

Хора в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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



Комбинирана терапия

Когато се започва лечение с Конвулекс хроно при пациенти, които вече приемат други антиконвулсанти, приемът на последните трябва да бъдат спиран бавно и постепенно, а повишаването на дозата на Конвулекс хроно трябва да става постепенно, като целта е оптималната дозировка да бъде достигната за около две седмици. В някои случаи се оказва необходимо да се повиши дневната дозировка с 5 до 10 mg/kg/дневно, когато се прилага комбинация с антиконвулсанти, които предизвикват индукция на чернодробната ензимна активност, например - фенитоин, фенобарбитал и кармабазепин.

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

Педиатрична популация

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

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

Афективни психози (само при възрастни пациенти):

Препоръчва се първоначална доза 500-1000 mg дневно, разделена на един-два приема. Силно възбудени пациенти могат да бъдат лекувани с дози до 1 500 mg/дневно. Постепенно покачване на дозата може да се извършва през 2-4 дни, като то трябва да бъде придружено с мониториране на плазмените нива (терапевтични граници 50-125 mg/l), докато се постигне желаният клиничен ефект или се появят нежелани реакции. Профилактичното лечение е индивидуално и се провежда с най-ниската ефективна доза.

Начин на приложение

Конвулекс хроно таблетки са предназначени за орално приложение.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активни чернодробни заболявания
- Фамилна анамнеза за тежка чернодробна дисфункция (в частност свързана с прием на лекарства)
- Порфирия
- Едновременно приложение с мефлохин
- Остър и хроничен хепатит
- 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 точка 4.4).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Момичета/Девойки/Жени с детероден потенциал/Бременност:

Конвулекс хроно не трябва да се използва при момичета, девойки, при жени с детероден потенциал или бременни жени, освен в случай, когато алтернативните лечения са неефективни или не се понасят поради висок тератогенен потенциал и повишен риск от сериозни нарушения в развитието на бебета изложени втребно на валпроат. Ползата и рискът трябва внимателно да се оценят по време на рутинни прегледи, през пубертета и спешно, когато жена с детероден потенциал, лекувана с Конвулекс хроно планува бременност или предстои бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и да бъдат информирани за рисковете свързани с употребата на Конвулекс хроно по време на бременност (вж. точка 4.6).

Лекарят трябва да гарантира, че на пациентката е предоставена пълна информация за рисковете, както и съответни материали, като брошура за пациента, за да подпомогне разбирането ѝ относно рисковете.

Медицинският специалист трябва да е убеден, че пациентката разбира:

- Естеството и тежестта на рисковете при експозиция по време на бременност, по-специално за тератогенни рискове и нарушения в развитието.
- Необходимостта от ефективна контрацепция
- Необходимостта от редовен преглед и оценка на лечението
- Необходимостта от спешна консултация, ако планира бременност или е възможна бременност

При жени, които планират бременност трябва да се положат всички усилия те да преминат на алтернативно лечение преди забременяване, ако е възможно (вж. точка 4.6).

При показанията епилепсия и/или биполарно разстройство, терапията с валпроат трябва да продължи след преценка на ползите и рисковете от лечението с валпроат за пациентката от лекар с клиничен опит в терапията на епилепсия и/или биполарно разстройство.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване: При пациенти, лекувани с антиепилептици по различни показания са съобщавани суицидна идеация и поведение. Мета анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептици също показва малък, но повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е ясен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при натриев валпроат. Затова пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на суицидна идеация и поведение и трябва да се предприеме съответното лечение. На пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да се обърне внимание да потърсят лекарски съвет, в случай, че се появят признаци на суицидна идеация и поведение.

Чернодробни: рутинно измерване на чернодробната функция трябва да бъде извършено преди започване на лечението и периодически провеждано през първите шест месеца, особено при тези пациенти, които попадат в рискова група или имат анамнестични данни за заболяване на черния дроб. Такива пациенти трябва да бъдат обект на често мониториране (вж. точка 4.8).

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

Панкреатит: Много рядко се съобщава за тежки панкреатити, които могат да бъдат фатални.



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

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

Системен лупус еритематодес: Специално внимание се изисква, когато това лекарство се използва при пациенти, които имат симптоми, насочващи към системен лупус еритематодес и по-рядко симптоми на друго имуно заболяване. (вж. точка 4.8).

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

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

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 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).

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

Ефекти на валпроата върху други лекарства

- Невролептици, MAO-инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини

Валпроатът може да потенцира ефектите на други психотропни средства, като невролептици, MAO-инхибитори, антидепресанти и бензодиазепини. Препоръчва се клинично мониториране и, при необходимост, дозата трябва да бъде коригирана.

- Фенобарбитал

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



на плазмените нива на фенobarбитала при необходимост.

- Примидон

Валпроатът повишава плазмените нива на примидона с изостряне на нежеланите реакции (като седиране), като тези белези се проявяват при продължително лечение. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата при необходимост.

- Фенитоин

Валпроатът понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. По-често валпроатът повишава свободните форми на фенитоина, с възможни симптоми на предозиране (валпроатът измества фенитоина от местата на свързване върху плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично мониториране, когато се определят плазмените нива на фенитоина. Трябва да се определят и свободните форми.

- Карбамазепин

Съобщава се за прояви на клинична токсичност при едновременно приложение на валпроат и карбамазепин, тъй като валпроатът може да потенцира токсичния ефект на карбамазепина. Препоръчва се клинично мониториране, особено в началото на комбинирана терапия с коригиране на дозата при необходимост.

- Ламотрижин

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

- Зидовудин

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

- Витамин К-зависими антикоагуланти

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

- Темозолид

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

- Мефлохин

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

Ефекти на други лекарства върху валпроата

Антиепилептиците с ензимен индуциращ ефект (*фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин*) намаляват плазмената концентрация на валпроевата киселина. Дозировката трябва да бъде коригирана съобразно плазмените нива в случаите на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията *фелбамат* и валпроат може да повиши плазмените нива на валпроата. Дозирането на валпроата трябва да се мониторира.

Мефлохин и *хлорохин* могат да понижат пристъпния праг. *Мефлохин* в добавка може да понижи нивото на валпроата. Дозата на Конвулекс хроно трябва съответно да бъде коригирана.

В случаите на едновременна употреба на валпроат с вещества с висок афинитет на свързване към плазмените протеини (напр. аспирин), плазмените нива на свободната натриев валпроат



могат да се повишат.

Плазмените нива на валпроата могат да нараснат (като резултат от намален чернодробен метаболизъм) при едновременно приложение с *циметидин* или *еритромицин*.

Карбапенемните антибиотици могат да намалят плазмената натриев валпроат до субтерапевтични нива. Ако се налага приложение на такива антибиотици, препоръчва се често мониториране на плазмените нива на валпроевата киселина.

Холестирамин може да намали абсорбцията на валпроата.

Други взаимодействия

Изисква се внимание при едновременно приложение на Конвулекс хроно с по-нови антиепилептици, чиято фармакодинамика може да не е напълно установена.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Конвулекс хроно не трябва да се използва при момичета, девойки, при жени с детероден потенциал и при бременни жени, освен когато други лечения са неефективни или не се понасят. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението. При жени, които планират бременност трябва да се положат всички усилия те да преминат на алтернативно лечение преди забременяване

Рискове, свързани с експозиция на валпроат по време на бременност

Монотерапията и политерапията с валпроат са свързани с абнормен изход на бременността. Наличните данни показват, че антиепилептичната политерапия, включвайки валпроат е свързана с по-висок риск от вродени малформации в сравнение с монотерапия с валпроат.

Вродени малформации

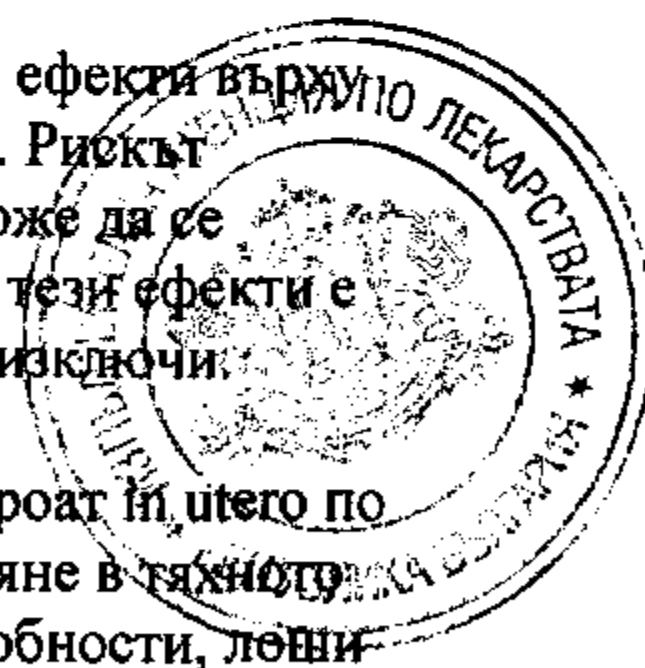
Данните, получени от мета-анализ (включени регистри и кохортни проучвания) показват, че 10,73% от децата на жени с епилепсия, експонирани на монотерапия с валпроат по време на бременността страдат от вродени малформации (95% CI: 8.16 -13.29). Това представлява по-висок риск от тежки малформации отколкото 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 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.

Нарушения в развитието

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).

Момичета, девойки и жени с детероден потенциал (вж. по-горе и точка 4.4)

Ако жената планира бременност

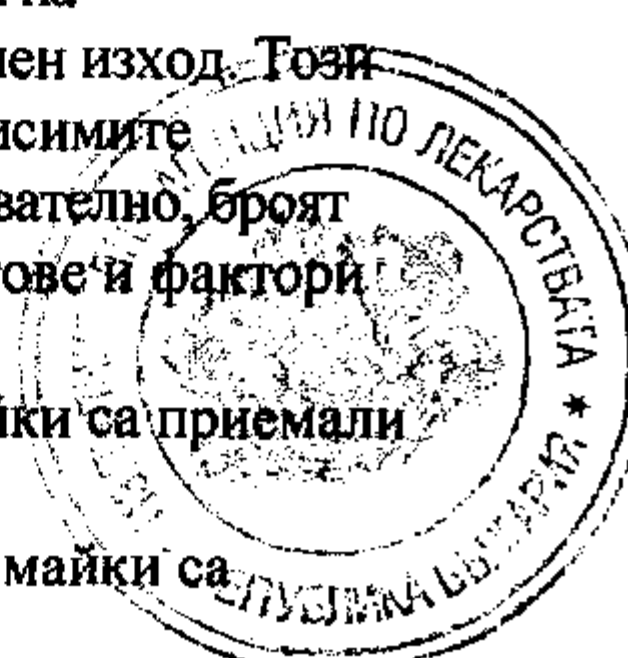
- По време на бременност, тонично-клоничните гърчове на майката и епилептичният статус с хипоксия водят до висок риск за майката и плода.
- При жени, които планират бременност или са бременни, терапията с валпроат трябва да се преоцени отново.
- При жени, които планират бременност трябва да се положат всички усилия те да преминат към алтернативно лечение преди забременяване, ако е възможно.

Терапията с валпроат не трябва да се прекъсва без преоценка на ползите и рисковете от лечението с валпроат за пациентката от лекар с клиничен опит в лечението на епилепсия или биполарно разстройство. Ако след внимателното преоценяване на рисковете и ползите лечението с валпроат трябва да продължи, препоръчва се:

- 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. Употребата на форми с удължено освобождаване може да се предпочита пред останалите лекарствени форми, за да се избегне високи пикови плазмени концентрации.
- добавянето на фолиева киселина преди бременност може да намали риска от нарушения на невралната тръба, характерен за всяка бременност. Наличните доказателства обаче, не предполагат, че приемът намалява риска от вродени дефекти или малформации, свързани с експозиция на валпроат.
- да се започне специализирано пренатално проследяване с цел да се открие възможна поява на дефекти на невралната тръба или други малформации.

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. Афибринемия е докладвана също и може да бъде с фатален изход. Този хеморагичен синдром, обаче, трябва да се разграничи от на витамин К-зависимите фактори, индуцирани от фенobarбитал или други 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/ограничение на лечението с Конвулекс хроно, 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

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

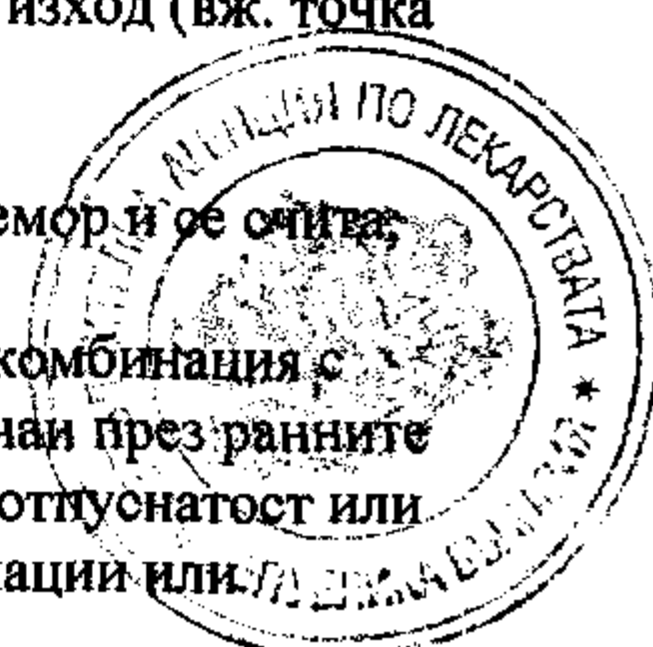
Нарушения на ендокринната система: Налице са изолирани съобщения за нередовни периоди на аменорея. Рядко се съобщава за увеличени нива на тестостерона.

Нарушения на метаболизма и храненето: Може да се получи хиперамониемия без промени в тестовите, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамониемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението с Конвулекс хроно. Хиперамониемия с неврологични симптоми също е възможна (вж. точка 4.4). Рядко се съобщава за поява на отоци. Рядко се съобщава за затлъстяване.

Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система: Рядко се съобщава за поява на атаксия и тремор и се счита, че те представляват дозозависими ефекти.

Понякога се съобщава за седращ ефект, но обикновено това се получава при комбинация с други антиконвулсанти. При монотерапия това може да се получи в редки случаи през ранните етапи на лечението и обикновено е преходно. Съобщава се за редки случаи на отпуснатост или обърканост, понякога прерастващи до ступор, понякога асоциирани с халюцинации или



конвулсии. Много рядко е наблюдавана енцефалопатия или кома. Тези случаи най-често могат да бъдат свързани с твърде висока първоначална доза или твърде бързо покачване на дозировката, както и с едновременна употреба на други антиконвулсанти, напр. фенobarбитал. Тези ефекти са обратими при спиране на лечението или намаляване на дозировката. Съществуват много редки съобщения за преходни екстрапирамидни симптоми, вкл. паркинсонизъм. Възможна е и обратима деменция.

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

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

Стомашно-чревни нарушения: Повишаване на апетита и съответно нарастване на теглото не са необичайни явления (вж. точка 4.4). Леки стомашни дразнения и много по-рядко гадене са често явление при някои пациенти, особено в началото на лечението, но те могат да бъдат избегнати чрез прилагане на ентеросолвентна натриев валпроат, напр. Конвулекс капсули или Конвулекс хроно по време или след хранене.

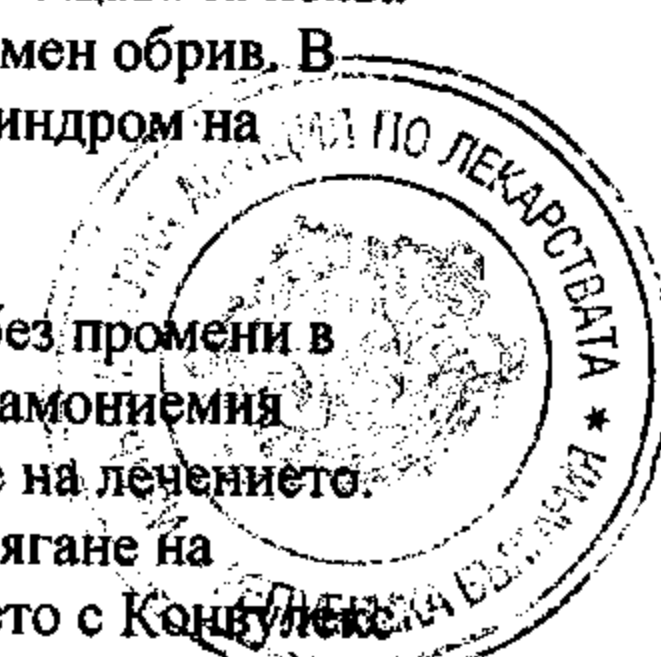
Хепатобилиарни нарушения: Нарушения във функцията на черния дроб, чернодробна недостатъчност, включително и с фатални последици, може да се получи при пациенти, чието лечение включва натриев валпроат или натриев валпроат. Пациентите с най-голям риск са деца, най-вече на възраст под три години и такива,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

Клиничните симптоми са по-показателен признак, отколкото лабораторните показатели в ранните стадии на чернодробната недостатъчност. Сериозна или фатална хепатотоксичност може да се предхожда от неспецифични симптоми, обикновено с внезапно начало, като: загуба на ефекта от лечението върху припадъците, физическо неразположение, слабост, вялост, отоци, анорексия, повръщане, коремна болка, сънливост, жълтеница. Тези признаци са сигнал за незабавно прекратяване на лечението. Необходимо е пациентите да бъдат предварително инструктирани, че трябва незабавно да уведомят лекуващия лекар при появата на някой от описаните симптоми. Тъй като представлява трудност определянето на това кое изследване да се извърши, ако това е необходимо, уместно е да се започне с тестове, които се отнасят до протеиновата синтеза напр. протромбиново време. Повишените чернодробни ензими не са необичайно явление при лечение с валпроат, като това обикновено е преходно или се повлиява от понижаване на дозировката.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: У някои пациенти може да се получи преходен косопад. Този ефект не е дозозависим и обикновено в рамките на шест месеца започва нормален растеж на косата, въпреки че косата може да стане по-къдрава от предишната. Често се съобщават нарушения на нокътя и нокътното ложе. Значително по-рядко се съобщава за поява на обриви и хирзутизъм. Има редки съобщения за кожни реакции, като екзантемен обрив. В изключително редки случаи се съобщава за токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson и еритема мултиформе. Акне.

Нарушения на метаболизма и храненето: Може да се получи хиперамониемия без промени в тестовете, които отразяват чернодробната функция. Изолирана и умерена хиперамониемия може да се получи често, но тя обикновено е преходна и не налага прекратяване на лечението. Тя обаче може да се прояви клинично с повръщане, атаксия и прогресиращо засягане на съзнанието. При появата на такива симптоми се налага прекратяване на лечението с Конвулекс.



хроно. Хиперамониемия с неврологични симптоми също е възможна (вж. точка 4.4). Рядко се съобщава за поява на отоци.

Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4).

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

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: Много рядко може да се получи гинекомастия.

Вродени, фамилни и генетични нарушения

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

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

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

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

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

Хемодиализа и хемоперфузия се прилагат успешно. Използва се също венозно приложение на налоксон, понякога едновременно с активен въглен орално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства.

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични средства, АТС код: N03 A G01.



Натриевият валпроат е антиконвулсант.

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

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

В някои *in-vitro* изследвания се съобщава, че натриевият валпроат може да стимулира HIV репликацията, но изследвания върху периферни кръвни моноклеарни клетки от HIV-носители показват, че натриевият валпроат не притежава митогеноподобен ефект върху индукцията на HTIV репликацията. Ефектът на натриевия валпроат върху HIV репликацията *ex-vivo* е много вариабилен, най-вече по отношение на качество, вероятно не е свързан с дозата и не е документиран при хора.

5.2 Фармакокинетични свойства

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

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност може да се окаже необходимо да се промени дозировката в съответствие с нивата на свободния натриев валпроат в серума.

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

Фармакологичните (или терапевтични) ефекти на Конвулекс хроно не корелират тясно с общото или свободно (несвързано) плазмено ниво на валпроат.

Формулата на Конвулекс хроно е с контролирано освобождаване на активно действащото вещество, което при фармакокинетични изследвания е показало по-малки флуктуации в плазмените концентрации, сравнено с други известни форми -конвенционални или с изменено освобождаване на натриев валпроат.

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Ядро на таблетката:

Монохидрат на лимонена киселина

Етилцелулоза

Кополимер на амониев метакрилат (тип В) (съдържащ сорбитна киселина)

Пречистен талк

Колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Кополимер на амониев метакрилат (тип А & В) (съдържащ сорбитна киселина)

Пречистен талк

Кармелоза натриева сол

Титанов диоксид (Е 171)

Триетил цитрат

Ванилин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за температурата на съхранение. Опаковката да се съхранява плътно затворена.

Разчупените таблетки да се съхраняват в шишето.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

или

б) HDPE цилиндрично шише за таблетки с LDPE капак на винт, затварящ се с прищракване и защитен срещу случайно отваряне, LDPE откъсваща се лента и уплътнителен пръстен, поставено в картонена кутия.

или

в) PE цилиндричен флакон с HDPE бяло капаче, защитено срещу случайно отваряне и LDPE бяла откъсваща се лента с/без абсорбент, поставено в картонена кутия.

Опаковки:

Конвулекс хроно 300 mg: 50 и 100 таблетки.

Конвулекс хроно 500 mg: 30, 50 и 100 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Конвулекс хроно 300 mg
20030189
Конвулекс хроно 500 mg
20030190

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

Дата на първо разрешаване: 17 март 2003 г.
Дата на последно подновяване: 14 март 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2015

