

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ... <u>4455-6, 13.03 09</u>
Одобрено:

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Convulex Chrono 300 mg, prolonged-release tablets

Конвулекс хроно 300 mg, таблетки с удължено освобождаване

Convulex Chrono 500 mg, prolonged-release tablets

Конвулекс хроно 500 mg, таблетки с удължено освобождаване

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 вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

Бели, с овална форма, разделителна линия и гравирани надпис „СС3”, респ. „СС5” от едната страна.

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,
 - Синдром на West
- **Фокални (парциални) пристъпи и епилепсии с или без вторична генерализация**



Биполярно афективно разстройство

Лечение и профилактика на мания при биполярни разстройства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Конвулекс Хроно таблетки са предназначени за орално приложение.

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

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.

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.

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 1000 mg и 2000 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 2500 mg дневно.

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, дължаща



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. 5.2. Фармакокинетични характеристики).

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 - phenytoin, phenobarbital и carbamazepine.

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.

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. 5.2. Фармакокинетични свойства).

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 1500 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.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към натриев валпроат или към някое от помощните вещества. Активни чернодробни заболявания, фамилен анамнеза за тежка чернодробна дисфункция (в частност свързана с прием на лекарства), порфирия, едновременното приложение с мефлоквин, остър и хроничен хепатит.



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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 кървене, коагулационни тестове), с цел избягване на усложнения, свързани с кръвотечение (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

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.

Бременност: Препоръчва се лечение с Конвулекс Хроно при жени в детородна възраст да се провежда само в тежки случаи или при такива резистентни на друга терапия, поради потенциален тератогенен риск за плода. Жените в детородна възраст трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове и ползата от продължителното антиепилептично лечение по време на бременността (Вж. 4.6. Бременност и кърмене).

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 имуноно заболяване. (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

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

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.

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

4.5.1. Ефекти на валпроата върху други лекарства:

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

- *Phenobarbital*

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 с незабавно намаляване на дозата на фенобарбитала, ако се прояви седирание, както и определяне на плазмените нива на фенобарбитала при необходимост.

- *Primidone*

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

- *Phenytoin*

Валпроатът понижава общата плазмена концентрация на фенитоин. По-често валпроатът повишава свободните форми на фенитоина, с възможни симптоми на предозиране (валпроевата киселина измества фенитоина 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 свободните форми.



- *Carbamazepine*

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.

- *Lamotrigine*

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.

- *Zidovudine*

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

Vitamin K - 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.

- *Temozolomide*

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

- *Mefloquine*

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

4.5.2. Ефекти на други лекарства върху валпроата.

Антиепилептиците с ензимен индуциращ ефект (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) намаляват плазмената концентрация на валпроевата киселина. Дозировката трябва да бъде коригирана съобразно плазмените нива в случаите на комбинирана терапия.

От друга страна, комбинацията felbamate и валпроат може да повиши плазмените нива на валпроевата киселина. Дозирането на валпроата трябва да се мониторира.

Mefloquine и chlorgoquine могат да понижат пристъпния праг. Mefloquine в добавка може да понижи нивото на валпроата. Дозата на Convulex chlo 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 валпроева киселина могат да се повишат.



Плазмените нива на валпроевата киселина могат да нараснат (като резултат от намален чернодробен метаболизъм) при едновременно приложение със cimetidine или erythromycin.

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

Cholestiramine може да намали абсорбцията на валпроата.

4.5.3. 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. Бременност и кърмене

Повишена честота на вродените малформации (включващи лицева дизморфия, дефекти на невралната тръба и множествени малформации, особено в крайниците) се отбелязват у деца, родени от майки с епилепсия, както нелекувани така и лекувани, включително и лекувани с натриев валпроат.

Честотата на дефектите на невралната тръба у плода на жени, получавали валпроат през първия триместър на бременността е приблизително 1-2%. Доказано е, че добавянето на фолиева киселина намалява честотата на дефектите в невралната тръба у новородените от жени с висок риск. Няма преки доказателства за появата на такива ефекти у жени, получавали антиепилептични медикаменти, следователно не съществуват основания да не се препоръчва приемането на фолиева киселина от такива жени. Натрупаните доказателства и опит налагат схващането, че антиконвулсантната монотерапия е за предпочитане. Дозировката трябва да бъде ревизирана преди забременяването и да бъде прилагана най-ниската ефективна доза, разделена на няколко приема в течение на денонощието, тъй като има тенденция бременностите с неблагоприятен изход да бъдат свързани с по-високите общи дневни дозировки. Жените в детеродна възраст трябва да бъдат информирани за рисковете и ползата от продължаването на антиепилептичната терапия по време на бременността. Бременните жени трябва да бъдат старателно проследявани чрез ултразвук, измерване на алфа-фетопротеина и други подходящи техники. (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Съществуват редки съобщения за поява на хеморагичен синдром у новородени, чиито майки са приемали натриев валпроат по време на бременността. Този хеморагичен синдром се дължи на хипофибринемия. Съобщава се също за афибринемия, която може да бъде фатална. Хипофибринемията е вероятно свързана с намаляване на коагулационните фактори. Трябва да се отбележи, че хеморагичен синдром може да се предизвика от фенобарбитал или други ензимни индуктори. При новородени трябва да се изследват броят на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена и коагулационния статус.



Кърмене: Концентрацията на валпроева киселина, отделяна с кърмата е много ниска - между 1% и 10% от общото плазмено ниво на майката. Следователно, това не би трябвало да бъде контраиндикация за кърмене от страна на пациентка, която приема валпроат. Решението за това дали трябва да продължи кърменето пациентка, която приема валпроат, трябва да бъде взето след като се обсъдят всички известни съображения.

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

Хепато-билиарни нарушения: Нарушения във функцията на черния дроб, чернодробна недостатъчност, включително и с фатални последици, може да се получи при пациенти, чието лечение включва валпроева киселина 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 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



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. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Рядко се съобщава за поява на отоци.

Съществуват редки съобщения за развитие на панкреатит, понякога с фатален изход (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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, аминокиселинна и урикозурия), свързан с терапията с валпроат, но механизмът му все още не е напълно изяснен.

Нарушения на кръвта и лимфната система: Валпроевата киселина потиска втория етап от тромбинътната агрегация, което води до удължаване на времето на кървене 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 нервната система: Рядко се съобщава за поява на атаксия и тремор и се счита, че те представляват дозо-зависими 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. phenobarbital. 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 благоприятен ефект, но понякога е възможна агресия, хиперактивност или поведенческо объркане.

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

Стомачно-чревни нарушения: Повишаване на апетита и съответно нарастване на телесното тегло са необичайни явления. (Вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). 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 слабо-осолена валпроева киселина напр. Convulex капсули или Конвулекс М-та по време или след хранене.

Нарушения на косата и подкожната тъкан: У някои пациенти може да се получи преходен косопад. Този ефект не е дозо-зависим и обикновено в рамките на шест месеца започва нормален растеж на косата, въпреки че



косата може да стане по-къдрава от предишната. Значително по-рядко се съобщава за поява на обриви и хирзуитизъм. 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 ендокринната система: Налице са изолирани съобщения за нередовни периоди на аменорея. Много рядко може да се получи гинекомастия.

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.

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 извяват 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. 5.2. Фармакокинетични свойства). 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 паfoxone, понякога едновременно с активен въглен орално.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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

5.1 Фармакодинамични свойства.

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 валпроевата киселина за лечение на остри манийни епизоди при пациенти с манийно-депресивни (биполарно) разстройства е доказано от редица плацебо контролирани клинични проучвания. Ефектът на валпроевата киселина за продължително лечение на мания (повече от 3 седмици) *все още* не е обсъждан в клинични проучвания. Ефективността на валпроевата киселина в профилактиката на мигрена 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 мононуклеарни клетки от HIV-носителите 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

Плазменният полуживот на натриевият 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 свободната валпроева киселина в серума.

Препоръчителната ефективна терапевтична граница на плазмените нива на валпроева киселина са 40-100 mg/l (278 - 694 μ 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 валпроева киселина.

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 валпроева киселина.

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 биоеквивалентна 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

В една таблетка Конвулекс Хроно се съдържа:

Ядро:

Монохидрат на лимонена киселина, етилцелулоза, кополимер на амониев метакрилат (тип В) (съдържащ сорбитна киселина), пречистен талк, колоидален 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 Данни за 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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmazeutika, Arneithgasse 3 A-1 160 Wien, Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030189; 20030190

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

17.03.2003; 14.03.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА Октомври 2008

