

|  |                 |
|--|-----------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>       |                 |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                 |
| Към РУ   | 4451 / 13.03.09 |
| Одобрено: .....                                  |                 |

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

CONVULEX 50 mg/ml syrup for children  
КОНВУЛЕКС 50 mg /ml сироп за деца

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml от сиропа съдържа 50 mg натриев валпроат (*Sodium valproate*).  
За пълния списък на помощните вещества виж т.6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Сироп за орално приложение.  
Безцветен до бледожълт разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Показания**

**Епилепсия**

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

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Конвулекс сироп е специално създаден за лечението на деца. Неговият приятен вкус улеснява приемането му. Конвулекс сироп съдържа заместителят на захар - ликазин и поради това не причинява и не стимулира развитието на зъбен кариес.

Конвулекс сироп е предназначен за орално приложение и трябва да се приема по време или след храна. За точно дозиране в опаковката на Конвулекс сироп е добавена разграфена дозираща спринцовка. За индивидуално определяне на дозата могат да се използват различни дозови форми на Конвулекс

Епилепсия

Като правило се препоръчва дневната доза да се раздели на няколко приема. При монотерапия с



валпроева киселина цялата дневна доза може да се приложи еднократно дневно - вечер (до максимална доза 15 mg/kg/24 ч).

Определянето на дневната доза зависи от възрастта на пациента и телесното му тегло. Определянето на оптималната доза зависи от овладяването на пристъпите; не се налага рутинно изследване на плазмените нива. От друга страна определянето им би било полезно при незадоволителен контрол - на пристъпите или при очакване на странични ефекти (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства).

#### Монотерапия

При деца: Започва се с начална доза 10-20 mg/kg дневно, последвано от постепенно увеличаване на дозата с 5-10 mg/kg за 3-7 дневен период до овладяване на пристъпите или до достигане на максимална дозировка от 50 mg/kg телесно тегло на ден, при което е необходимо редовно да се наблюдават хематологичните и биохимични показатели.

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

*Препоръчителни дневни дози на валпроата (ориентировъчна таблица)*

| Възраст   | Телесна маса (kg) | Средна доза mg/ден |
|---|-------------------|--------------------|
| 3-6 месеца  | ~ 5,5-7,5         | 150                |
| 6-12 месеца   | ~ 7,5-10          | 150-300            |
| 1-3 години  | ~ 10-15           | 300-450            |
| 3-6 години  | ~ 15-20           | 450-600            |
| 7-11 години   | ~ 20-40           | 600-1200           |
| 12-17 години  | ~ 40-60           | 1000-1500          |
| Възрастни (включително и пациенти в напреднала възраст) | ≥60               | 1200-2100          |

При пациенти с бъбречна недостатъчност и/или нарушена чернодробна функция: Може да е необходимо редуциране на дозата. Тя трябва да се определя в зависимост от клиничната картина, тъй като проследяването на плазмените концентрации може да доведе до заблуда, (вж. също 5.2. Фармакокинетични свойства).

#### Комбинирана терапия

При започване на лечение с Конвулекс сироп при предварително лекувани пациенти с други антиконвулсанти, дозата на предишния антиепилептичен медикамент трябва постепенно да се намалява, а тази на Конвулекс сироп респективно да се повишава до достигане на желаните стойности за период от около 2 седмици. Ако Конвулекс сироп се използва в комбинация с антиконвулсанти, които повишават активността на чернодробните ензими (например фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин), може да е необходимо завишаване на дозата с 5-10 mg/kg/ден. При спиране на лечението с ензимни индуктори, продължителен контрол на пристъпите може да се постигне и с намалена доза Конвулекс сироп. При едновременна употреба на барбитурати в комбинация с Конвулекс сироп, особено ако се появят състояния на седация (най-вече при деца) е препоръчително да се намали дозата на барбитуратите.

#### 4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към валпроева киселина, натриев валпроат или към някоя от другите съставки;



- настоящо чернодробно заболяване;
- фамилна анамнеза за нарушена чернодробна функция свързана с употреба на лекарствено средство;
- чернодробна порфирия.

#### 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

*Нарушения във функцията на черния дроб:* Преди започване на лечение и по време на първите 6 месеца от самото лечение трябва да се извършва периодично следене на параметрите на чернодробната функция при високо рискови пациенти и при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване - тези пациенти трябва да са под непрекъснато клинично наблюдение (вж. също 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Лабораторните показатели за изследване на чернодробната функция трябва да включват протромбиново време, трансаминази и/или билирубин и/или продукти на разградения фибриноген. Първоначално може да се наблюдава преходно повишаване на трансаминазите, което се нормализира при редукция на дозата. Пациенти с отклонения в биохимичните показатели трябва да се проследяват клинично с периодично тестване на чернодробните показатели до нормализиране на стойностите

При абнормно удължено протромбиново време, особено свързано с други абнормни показатели е желателно прекъсване на лечението.

Има случаи на нарушаване на чернодробната функция и чернодробна недостатъчност с фатални последици при пациенти лекувани с натриев валпроат. Най-рискова група са децата, особено тези под 3 годишна възраст и тези с вродени обменни и дегенеративни заболявания, органични мозъчни увреждания и тежки епилептични пристъпи с умствена изостаналост. Голяма част от тези инциденти се случват в първите шест месеца от началото на лечението, основно между 2-ра и 12-та седмици, като обикновено са свързани с комбинирана антиконвулсивна терапия. При тази група пациенти се препоръчва монотерапията.

В ранните етапи на чернодробната недостатъчност клиничната картина е по-полезна в поставянето на правилната диагноза от лабораторните показатели. Сериозно или фатално чернодробно заболяване в началото обикновено се предшества от неспецифични симптоми с внезапно начало, като загуба на контрол над пристъпите, обща неразположеност, слабост, вялост, отоци, анорексия, повръщане, коремни болки, сънливост, жълтеница. Тези симптоми са показател за незабавно спиране на приемането на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат веднага с лекуващия ги лекар при появата на подобни симптоми. Все още не е изяснено какви изследвания биха предсказали подобно поведение, но се смята, че това могат да бъдат лабораторните показатели отразяващи белтъчния синтез, като протромбиново време.

При пациенти с нарушена чернодробна функция всяко едновременно използване на салицилати и валпроат трябва да се преустанови, тъй като се ангажира един и същ метаболитен път и така се увеличава риска от развитие на чернодробна недостатъчност.

*Хематологични нарушения:* Преди началото на терапията с Convulex и също така преди хирургическа интервенция е необходимо да се проведат кръвни изследвания ( пълна кръвна картина, време на кръвене и коагулационни тестове) за да се установи съществува ли риск от усложнения в следствие на кръвоизливи (вж точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Пациенти с анамнеза за костно-мозъчно заболяване трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение.

*Нарушения на функцията на панкреаса:* Редки са случаите на тежък панкреатит с фатални последици. Рискът от фатален изход е най-голям при малки деца и намалява с възрастта. Тежките епилептични пристъпи и тежки неврологични нарушения в комбинация с антиконвулсивна терапия са рисков фактор за развитието на тежък панкреатит. Ако панкреатита се съпровожда с развитие на чернодробна недостатъчност рискът от фатален изход се увеличава. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към техния лекар ако се появят симптоми предполагащи развитието на



панкреатит (коремни болки, гадене, повръщане). Тези пациенти трябва да бъдат подложени на изследвания (включително серумна амилаза). При установяване на панкреатит лечението с валпроат трябва незабавно да се прекрати. Пациенти с анамнеза за заболяване на панкреаса трябва да са подложени на непрекъснато клинично наблюдение (вж. точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

*Напълняване:* Лечението с натриев валпроат много често води до значимо и прогресивно напълняване. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат съветвани какви стъпки да предприемат за редуциране на телесната маса.

*Системен лупус еритематодес:* В редки случаи валпроата може да предизвика развитието на системен лупус еритематодес или да влоши съществуващия такъв.

*Хиперамонемия:* При съмнение за дефицит на ензими от цикъла на уреата трябва да се проведат изследвания преди началото на терапия с натриев алпроат поради риск от развитието на хиперамонемия.

*Тиреоидни хормони:* В зависимост от плазмената си концентрация валпроатът може да измести тиреоидните хормони от местата им на свързване с плазмените протеини и така да повиши метаболизма им. Това може да доведе до поставяне на погрешна диагноза хипотиреоидизъм.

*Бременност:* Жени в детеродна възраст не трябва да започват лечение с валпроат без съвет от специалист невролог. Натриевият валпроат е антиепилептичен медикамент на избор при определени типове епилептични пристъпи, като генерализирани пристъпи с или без миоклонус и фотосензитивност.

При епилепсия с парциални пристъпи натриев валпроат е средство за лечение при пациенти показали резистентност към другите антиконвулсанти. Жени, които има вероятност да забременеят или планират бременност, трябва да се консултират със специалист поради потенциалния тератогенен ефект за плода (вж. точка 4.6. Бременност и лактация).

*Пациенти с диабет:* Тъй като валпроатът се елиминира основно през бъбреците, отчасти под формата на кетотела, може да се получат фалшиво положителни резултати при изследване на урината при съмнение за диабет.

*Информация за диабетици:*

Конвулекс 50mg/ml сироп за деца съдържа изкуствен подсладител и затова може да се използва при диабетици. Трябва да се има пред вид въглехидратното съдържание от 0.05 BU (въглехидратни единици) на ml сироп.

*Епилепсия:* Внезапно прекъсване на лечението с валпроат може да доведе до увеличаване на честотата на пристъпите.

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

Ефекти на валпроата върху други медикаменти

- *Невролептици, MAO-инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини*

Валпроатът може да усилва действието на други психотропни вещества като невролептици, MAO-инхибитори, антидепресанти, бензодиазепини. Поради това се препоръчва клинично



наблюдение и регулиране на дозата когато е необходимо.

- *Алкохол*

Валпроатът може да засили ефектите на алкохола.

- *Фенобарбитал*

Валпроат увеличава плазмената концентрация на фенобарбитал (посредством инхибиране на чернодробния метаболизъм) и може да доведе до сънливост, особено при деца. Препоръчва се постоянно клинично наблюдение особено в първите 15 дни от комбинираното лечение. При поява на ефекти на седация дозата на фенобарбитала трябва незабавно да се понижи. Ако е необходимо може да се определи плазмената концентрация на фенобарбитала.

- *Примидон*

Валпроатът повишава плазменото ниво на примидона като така утежнява страничните му ефекти (седативност). Тези симптоми обикновено изчезват при продължително лечение. Препоръчва се клинично наблюдение в първите дни на комбинирано лечение и регулиране на дозировките при необходимост.

- *Фенитоин*

Валпроатът намалява общата плазмена концентрация на фенитоина. При това се увеличава свободната му форма, което може да доведе до поява на симптоми на предозирание (валпроатът измества фенитоина от мястото му на свързване с плазмените протеини и намалява чернодробния му метаболизъм). Препоръчва се клинично проследяване. При определяне на плазмената концентрация на фенитоина е важно да се определи и свободната му фракция.

- *Карбамазетин*

Има съобщения за клинична токсичност при едновременното прилагане на валпроат и карбамазетин, тъй като валпроатът може да потенцира карбамазетиновата токсичност. Препоръчва се внимателно клинично проследяване особено в началото на комбинираната терапия и съответно регулиране на дозите при необходимост.

- *Ламотрижин*

Валпроатът може да понижи метаболизма на ламотрижин и да повиши средния му полуживот. При необходимост е добре да се регулират дозите (дозата на ламотрижина да се намали). Комбинацията от ламотрижин и валпроат може да повиши риска от развитие на (тежки) кожни реакции особено при деца.

- *Зидовудин*

Валпроатът може да завиши плазмената концентрация на зидовудина и така да повиши токсичността му.

- *Витамин К-зависими антикоагуланти и ацетилсалицилова киселина*

Антикоагулантният ефект на варфарина, другите кумаринови антикоагуланти и антиагрегантният ефект на ацетилсалициловата киселина могат да бъдат засилени поради изместването от местата им на свързване с плазмените протеини от валпроата. Протромбиновото време трябва да бъде често проследявано при приемането на орални антикоагуланти.

- *Темозоломид*

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

- *Ефекти на други медикаменти върху валпроата*

Антиконвулсанти, действащи като ензимни индуктори (включително *фенитоин*, *фенобарбитал*, *карбамазетин* и *примидон*), понижават плазменото ниво на валпроата. В случаи на комбинирана терапия е желателно дозата да бъде регулирана в зависимост от плазмената концентрация. От друга страна едновременното прилагане на валпроат и *фелбамат* може да доведе до повишаване плазменото ниво на валпроата, поради това дозата на валпроата трябва внимателно да се следи.



*Мефлоквин и хлороквин* могат да снижат прага на възбудимост на ЦНС. В допълнение *мефлоквин* може да понижи плазмените нива на валпроата. В такива случаи дозата на валпроата трябва да се регулира при необходимост. В случаи на едновременна употреба на валпроева киселина и вещества с висок афинитет към плазмените протеини (напр. *Ацетилсалицилова киселина*), може да се повиши фракцията на свободната валпроева киселина.

При едновременна употреба с *циметидин* и *еритромицин* може да се повиши плазменото ниво на валпроата, поради забавения чернодробен метаболизъм. *Карбапенемите* могат да понижат плазменото ниво на валпроата под терапевтичните граници. Ако е абсолютно необходимо едновременното прилагане на тези антибиотици и валпроат, трябва внимателно да се следят плазмените нива. *Холестираминът* може да понижи абсорбцията на валпроата.

#### Други взаимодействия

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

### 4.6. Бременност и кърмене

#### 4.6.1. Бременност

От опита при лечение на майки с епилепсия, рисковете свързани с употребата на валпроат по време на бременността са както следва:

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

При децата родени от майки с епилепсия получаващи антиепилептично лечение общият брой на малформациите е 2 - 3 пъти по-висок от този в общата популация (3%). Въпреки повишения брой на малформации съобщавани при комбинирано лечение все още не е изяснена относителната роля на самото заболяване и на лечението при развитието им. Най-често докладвани са „заешка устна“ и сърдечносъдови малформации.

Епидемиологични проучвания са показали връзка между вътрематочна експозиция на валпроева киселина и забавяне в развитието на плода. За това, обаче, може да допринесе и майчината епилепсия, и този факт прави трудно да се определи абсолютния принос на антиепилептичното лечение за развитието на този риск. Все пак въпреки споменатите данни, внезапно прекъсване на лечението трябва да се избягва, защото това може да отключи нови пристъпи, които могат да навредят, както на майката, така и на плода.

##### - **Рискове свързани с валпроата:**

При експерименти с животни, тератогенен ефект е наблюдаван при мишки, плъхове и зайци. При тях е доказана връзката със стойностите на пиковите плазмени концентрации и индивидуалната доза, и развитие на дефекти на невралната тръба.

При хора е наблюдаван по-висок процент на вродени аномалии (случаи на лицев дисморфизъм, хипоспадия или множествени малформации особено в развитието на крайниците) при деца родени от майки с епилепсия на лечение с валпроат.

Валпроат се свързва с дефекти на невралната тръба като миеломенингоцеле и спина бифида. Тези инциденти са с установен дял от 1 до 2%.

##### - **Заключения във връзка с така изложените данни**

Когато жена планира бременност това налага преоценка на антиепилептичното и лечение. Жени в детородна възраст трябва да бъдат предупреждавани за рисковете и ползите от продължаване на лечението по време на бременността. Има доказателства, че приемане на соли на фолиевата киселина преди началото на бременността от жени с висок риск, намаляват развитието на дефекти на невралната тръба. Въпреки че не съществуват доказателства за такава полза при жени получаващи антиепилептични медикаменти, те трябва да бъдат съветвани да започнат да вземат фолиева киселина (5mg) възможно най-рано след прекъсване



на контр ацепцията.

Има доказателства в подкрепа на факта, че монотерапията е за предпочитане при лечението на бременни. Трябва да се преразгледа дозировката на медикамента и да се използват възможно най-ниските ефективни дози, разделени в няколко приема, тъй като рискът от абнормно протичане и изход от бременността се свързва с висока обща дневна доза, както и с индивидуалната доза. Инцидентността за развитие на дефекти на невралната тръба расте с дозата особено при дози над 1000 mg/ден. Разделянето на дневната доза в няколко приема през ден, както и използването на формули с удължено освобождаване са за предпочитане, за да се избегнат високите пикови стойности на плазмените нива. По време на бременността антиконвулсивното лечение с валпроат не трябва да се прекъсва ако е ефективно. Препоръчва се назначаването на пренатално мониториране от специалист за ранно установяване на дефекти на невралната тръба и развитието на малформации. Бременностите трябва внимателно да се следят с ултразвук или друга подходяща техника (вж. точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

#### - Рискове за новороденото

Наблюдавани са много редки случаи на развитие на хеморагичен синдром при новородени, чиито майки са били лекувани с валпроат по времена бременността. Хеморагичния синдром се свързва с хипофибриногенемия. Докладвани са случаи на афибриногенемия с фатален изход. Тези ефекти се свързват най-вече с намаляването на факторите на кръвосъсирване. Този синдром, обаче, трябва да се дистанцира от намаляването на витамин К - зависимите фактори, причинено от фенобарбитал и други антиепилептични медикаменти с ензим-индуциращ ефект. Поради тези причини се препоръчва следенето на броя на тромбоцитите, плазменото ниво на фибриногена, коагулационния статус и факторите на кръвосъсирване при новородените.

#### 4.6.2 Кърмене

В майчиното мляко се откриват много ниски концентрации на валпроат (1% - 10% от стойностите на плазмената концентрация). Досега проследяването на деца кърмени от майки на лечение с валпроат не показва клинични ефекти. Следователно лечението с валпроат не се смята за контраиндикация за кърмене.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

В голяма част от случаите овладяването на пристъпите в следствие на лечението с валпроат позволява на пациентите да вземат активно участие в движението.

Шофьорите и пациентите, работещи с машини трябва да са предупредени за преходната сънливост при комбинираното лечение с няколко антиконвулсанта или при едновременната употреба на бензодиазепини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

*Нарушения на кръвта и лимфната система:* Валпроатът инхибира втората фаза на тромбоцитната агрегация и така води до удължаване времето на кръвене, а често и до тромбоцитопения. Тези ефекти обикновено се свързват с дози по-високи от препоръчителните и са обратими. Тромбоцитопатия поради дефицит на фактор VIII /фактор на von Willebrand/ може да доведе до удължаване времето на кръвене. Наблюдавани са и изолирани случаи на намален фибриноген. Често се съобщава за леко обратимо потискане на костния мозък. Появата на спонтанни синини и кръвене е сигнал за преустановяване на лечението до изясняване на причините за това. Може да се наблюдава агранулоцитоза и понякога лимфоцитоза. Рядко са докладвани случаи на еритроцитна хипоплазия, левкопения и панцитопения. Кръвната картина се възстановява в норма след спиране на лечението.



*Нарушения на имунната система:* Рядко се съобщава за развитието на васкулит. Има случаи на алергични реакции (от обрив до реакция на свръхчувствителност). Рядко се развива системен лупус еритематодес.

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

*Нарушения на метаболизма и храненето:* Може да се наблюдава хиперамонемия без промяна в чернодробните ензими. Изолирана и нискостепенна хиперамонемия може да се появи често, но е обикновено преходна и не налага прекъсване на лечението. Все пак когато е придружена от симптоми като атаксия, повръщане, замъгляване на съзнанието, лечението с валпроат трябва да се преустанови. Наблюдава се хиперамонемия придружена с неврологични симптоми (вж точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). В редки случаи се наблюдават отоци.

*Психични нарушения:* Депресия.

*Нарушения на нервната система:* Рядко се наблюдават странични ефекти като атаксия, световъртеж, и тремор, които са дозозависими. Има данни за поява на седация, обикновено при комбинация с други антиконвулсанти. При монотерапия се появява изключително рядко, в началото на лечението и обикновено е преходна. Докладвани са редки случаи на вялост и объркване, прогресиращи понякога до ступор и придружени от халюцинации и конвулсии. Рядко са наблюдавани енцефалопатия и кома. Тези състояния обикновено се свързват с използването на голяма стартова доза и бързо титриране на медикамента или при едновременната употреба на други антиконвулсанти, особено фенобарбитал. Те обикновено изчезват и са обратими при намаляване на дозата или прекъсване на приема на медикамента.

Има редки случаи на наблюдавани симптоми от екстрапирамидната система, включително паркинсонизъм, както и обратима деменция свързана с обратима корова атрофия.

Понякога може да се наблюдава повишена будност. Това в общи линии е предимство, но в редки случаи са наблюдавани агресивност, хиперактивност и поведенчески промени.

Докладвани са редки случаи на загуба на слуха (обратимо или необратимо), както и поява на шум в ушите, въпреки че не е доказана неоспоримата им връзка с приемането на валпроат.

Рядко се наблюдава главоболие и нистагъм.

*Стомашно-чревни нарушения:* Срещат се редки случаи на панкреатит, дори с фатален изход (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). При употребата на валпроева киселина се наблюдава повишен апетит и значимо и прогресивно напълняване (вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). В началото на лечението може да се появи дразнене от страна на стомаха. Има случаи на гадене, повръщане, диария, анорексия и запек при употреба на валпроат.

*Хепато-билиарни нарушения:* В началото на лечението може да се появи преходно повишаване на трансаминазите. Рядко се съобщава за чернодробна увреда с фатални последици при приемането на валпроева киселина.

(вж. точка 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Рядко се наблюдава порфирия.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан:* При някои пациенти си наблюдава преходен косопад. Този ефект не е дозозависим. След около 6 месеца започва израстването на нова коса, но тя може да е по-къдрава от преди. Рядко се наблюдава порфирия. Прекомерно окосмяване и поява на акне са докладвани много рядко.

При употребата на валпроат рядко се наблюдава екзантема. Изключения са реакции като епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:* При лечение с валпроат рядко





обратим синдром на Фанкони (нарушение във функциите на проксималните бъбречни тубули водещо до глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия и урикурия).

#### 4.9. Предозиране

Известни са случаи на инцидентно или преднамерено предозиране на медикамента. При плазмени концентрации 5-6 пъти по-високи от максималните терапевтични стойности, други симптоми освен гадене, повръщане и замаяност, е малко вероятно да се наблюдават.

При предозиране със стойности на плазмените концентрации 10-20 пъти над терапевтичните могат да се появят сериозно потискане на ЦНС и дишането (вж. точка 5.2. Фармакокинетични свойства). Тези симптоми могат да варират в значителна степен. Съобщавани са гърчове при много високи плазмени нива на валпроата. Има данни за развитието на мозъчен оток със симптоми на повишено интракраниално налягане. Няколко смъртни случаи са докладвани след особено голямо предозиране.

При предозиране с валпроева киселина се препоръчва болнично лечение, включващо предизвикване на повръщане, стомашна промивка, асистирана вентилация и други мерки за подържане на жизнените функции. Успешно могат да се приложат хемодиализа и хемоперфузия. Използва се също и интравенозен налоксон и орално прилагане на активен въглен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептици, производни на мастни киселини

АТС код: N03A G01

Натриев валпроат е антиконвулсант.

Най-вероятният механизъм на действие е потенциране на инхибиторната роля на гама-амино-маслената киселина (ГАМК) чрез повлияване на по-нататъшния синтез или метаболизъм на ГАМК. Активирането на глутамат декарбоксилазата и инхибирането на ГАМК-трансаминазата води до значително увеличаване на количеството ГАМК в синаптозомите и синаптичното пространство. Като инхибиторен невромедиатор ГАМК потиска пре- и постсинаптичния разряд и така не позволява разпространение на конвулсивната активност. Психотропното действие на валпроата води до подобрена моторна координация и по-силна способност за концентрация.

Добрата ефективност и бързо действие на валпроата при овладяване на манийните фази при пациенти с манийно-депресивни (биполарни) разстройства е доказано в множество плацебо-контролирани клинични проучвания.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

##### Абсорбция

Разтварянето на сиропа и абсорбцията на активната съставка се извършва в тънките черва. Абсолютната бионаличност на препарата е почти 100%. Пикови плазмени нива се достигат след около 2-3 часа след приемането. Едновременното приемане на храна не води до промяна в количеството на абсорбирано вещество. В зависимост от дозовия интервал стабилно плазмено ниво се достига на 2-4 ден от началото на терапията. Ефективните плазмени нива са в границите 40-100 mg/l (278 - 694  $\mu$ mol/l) при пациенти с епилепсия и 50-125 mg/l (300-750  $\mu$ mol/l) при биполарни разстройства.



Наблюдавана е висока интер- и интраиндивидуална вариабилност на плазмените нива на валпроата.

#### *Разпределение*

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

#### *Метаболизъм*

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

#### *Екскреция*

Основната екскреция на валпроат е през бъбреците под формата на глюкуронидати. Полуживотът му е 10-15 часа и е значително по-кратък при деца - 6-10 часа.

#### *Специални групи пациенти*

Пациенти с бъбречни заболявания: Поради нарушеното свързване с плазмените протеини при пациенти с бъбречна увреда свободната фракция на валпроата може да се повиши.

Пациенти с чернодробни заболявания Полуживотът на валпроат при пациенти с чернодробна цироза и такива, възстановяващи се от остър хепатит е значително удължен в сравнение с контролни групи, което показва, че клирънсът на валпроата при пациенти с чернодробни нарушения е значително

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

Изследвания на хроничната токсичност на валпроат са показали намалена сперматогенеза и тестикуларна атрофия при плъхове и кучета. Генотоксични тестове не откриват мутагенен потенциал. Проучвания за канцерогенеза показват повишаване на случаите с подкожни фибросаркоми при мъжки плъхове. Значението на тези открития при хора не е известно. При животни валпроатът ясно е показал тератогенност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хидроксид, ликазин (заместител на захарта), метил-4-хидроксibenзоат (натриева сол), пропил-4-хидроксibenзоат (натриева сол), захарин натриева сол, натриев цикламат, натриев хлорид, аромат на малини, аромат на праскови, пречистена вода.

### **6.2 Несъвместимости.**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност.**

5 /пет/ години от датата на производство.

Годен за употреба 6 /шест/ месеца след първо отваряне на опаковката.

### **6.4 Специални условия на съхранение.**

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката.**



Кафява стъклена бутилка със съдържание 100 ml. Полиетиленова дозираща спринцовка за перорални форми ( оразмерена в mg и ml) с полистириново бутало.

**6.6 Специални мерки при изхвърляне и работа**

Двете части на дозиращата спринцовка трябва да се измият и подсушат внимателно след всяка употреба.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО НА УПОТРЕБА**

Gerot Pharmazeutika

Amethgasse 3

A-1160 Wien, Австрия

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20000205

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

06.06.2000 / 07.10.2005

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008

