

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Конвулсофин® 333 mg таблетки

Convulsofin® 333 mg tablets

ОДОБРЕН
ДАТА: R-4245/03-06-09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа като активно вещество 333 mg калциев валпроат дихидрат (*calcium valproate dihydrate*) (съответстващи на 265 mg валпроева киселина (*valproic acid*)).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- ♦ Генерализирана епилепсия с типични абсанси, генерализирана епилепсия с миоклонични гърчове и генерализирана епилепсия с тонично-клонични гърчове,
- ♦ фокални и вторично генерализирани пристъпи,
- ♦ за комбинирана терапия при други пристъпи, напр. фокални пристъпи с проста и комплексна симптоматика, както и фокални пристъпи с вторична генерализация, когато този тип пристъпи не се поддават на обичайната антиепилептична терапия.

Указание:

При малки деца само в изключителни случаи валпроевата киселина е първо средство на избор; тя трябва да се прилага само с особено внимание и след строга преценка на съотношението полза-риск и по възможност като монотерапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка с единични и дневни приеми

Дозировката се определя и контролира индивидуално от лекаря-специалист, при което трябва да се цели предотвратяване на пристъпи при минимална доза, което с особена сила важи по време на бременност.

Препоръчва се постепенно повишаване на дозировката до достигане на терапевтичната доза.

При монотерапията първоначалната доза по правило възлиза на 5-10 mg валпроева киселина/kg тегло, която на всеки 4-7 дни трябва да се повишава с около 5 mg валпроева киселина/kg тегло.

Наблюдавано е в някои случаи настъпване на пълен ефект едва след 4-6 седмици. Поради това дневната доза не трябва да надхвърля прекалено рано средните стойности.

Най-общо **средните стойности** на дневната доза възлизат (при продължителна терапия):

- ♦ при възрастни и пациенти в старческа възраст на 20 mg валпроева киселина/kg тегло,
- ♦ при подрастващи (между 14 и 18 годишна възраст) на 25 mg валпроева киселина/kg тегло,
- ♦ при деца на 30 mg валпроева киселина/kg тегло.

Съответно се препоръчват следните ориентировъчни дневни дози:

Таблица за дозиране (* 1 таблетка Конвулсофин® съдържа 300 mg валпроева киселина)

Възраст	Телесно тегло (в kg)	Средна доза в mg валпроева киселина*/ ден	Брой таблетки
Възрастни	над около 60	1200 - 2100	4 - 7



Подрастващи над 14 год.	около 40 - 60	600 - 1500	2 - 5
Деца:			
3-6 години	около 15 - 25	450 - 600	1½ - 2
7-14 години	около 25 - 40	600 - 1200	2 - 4

Ако валпроевата киселина се приема в комбинация или като заместителна терапия на по-рано провеждано медикаментозно лечение, дозата на дотогава приемания антиепилептик, особено ако е фенobarбитал, трябва незабавно да се намали. В случай, че предшестващата медикаментозна терапия е необходимо да се прекъсне, то това трябва да стане постепенно.

Понеже индуциращият ефект върху ензимите на другите антиепилептични лекарствени продукти е обратим, то около 4-6 седмици след последния прием на антиепилептик трябва да се контролира плазменото ниво и съответно да се редуцира дневната доза на валпроевата киселина.

Не трябва да се надвишава плазмена концентрация над 100 µg валпроева киселина/ml (особено измерена преди първата дневна доза).

При пациенти, страдащи от бъбречна недостатъчност или хипопротеинемия, повишените серумни нива на свободна валпроева киселина трябва да се вземат в предвид. Ако е необходимо, дозата би могла да бъде намалена. Клиничната картина трябва да е решаваща при адаптирането на дозата, тъй като определянето на общата концентрация на валпроева киселина в серума може да доведе до погрешни заключения (виж 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Дневната доза може да се раздели на 2-4 единични приема.

Начин и продължителност на приложението:

Таблетките са делими.

Таблетките се приемат несдъвкани, с малко течност, по време на или след хранене.

Продължителността на лечението е индивидуална и се определя от лекуващия лекар.

Антиепилептичната терапия по принцип е продължителна терапия.

За определяне на дозировката, продължителността на лечение с Конвулсофин® таблетки и прекъсването му в конкретния случай трябва да реши лекар специалист (невролог, невропедиатър). Намаляване на дозата или прекъсване на медикаментозното лечение трябва да се предприеме най-рано след две-, тригодишно отсъствие на пристъпи.

Прекъсването на медикаментозното лечение трябва да става с постепенно намаляване на дозата в рамките на една две години. При деца дозата трябва да се повишава съобразно нарастване на телесното тегло, вместо свързана с възрастта промяна на дозата, при което не трябва да се допуска влошаване на ЕЕГ-показателите.

4.3. Противопоказания

Конвулсофин® таблетки не трябва да се приема при

- свръхчувствителност към калциев валпроат или към другите съставки на лекарството (виж т.2. Количествен и качествен състав),
- заболявания на черния дроб в анамнеза на пациента или неговото семейство, както и на манифестни тежки смущения във функциите на черния дроб и панкреаса,
- смущения във функцията на черния дроб със смъртен изход по време на терапия с валпроева киселина при брат или сестра,
- порфирия,
- смущения в кръвосъсирването.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Конвулсофин® таблетки трябва да се прилага с особено внимание (относителни противопоказания) при



- малки деца, при които се налага едновременно терапия с повече антиепилептични лекарствени продукти.
- деца и подрастващи с чести и тежки припадъци.

Особено внимание се препоръчва при пациенти с:

- увреждания на костния мозък,
- вродени заболявания с ензимна недостатъчност,
- бъбречна недостатъчност и хипопротеинемия,
- системен Lupus erythematosus.

Високорискови групи:

Виж. *Специални противопоказания и Допълнителна информация*

Специални противопоказания

Понякога се наблюдават тежки чернодробни увреждания с фатален резултат.

Най-често се засягат деца на възраст до 3 години, страдащи от тежки епилептични припадъци, особено в случаите, когато има допълнително мозъчно увреждане, забавяне в умственото развитие или вродено метаболитно заболяване. При тази група пациенти валпроевата киселина трябва да се прилага с особено внимание и като монотерапия. Опитът показва, че над тази възраст (особено над 10 години) честотата на заболяването значително намалява.

В по-голяма част от случаите, чернодробните увреждания се наблюдават през първите 6 месеца от лечението и то главно между втората и дванадесетата седмица, най-често при едновременно приложение с други антиепилептици.

Допълнителна информация

При пациенти с бъбречна недостатъчност и хипопротеинемия трябва да се вземе под внимание повишението на концентрацията на свободна валпроева киселина в серума и да се предприеме съответна редукция на дозата.

Приемът на лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина рядко води до реакции на имунната система. Въпреки това при пациенти, които показват симптоми на Lupus erythematoses, лечението трябва да се осъществи само след строга преценка на съотношението полза-риск.

Специални предупреждения за употреба

Много рядко, предимно в първите 6 месеца на лечението, се проявяват тежки, животозастрашаващи увреждания на черния дроб и панкреаса. Засягат са предимно деца до 15 годишна възраст и то особено такива с чести и тежки припадъци, подложени на комбинирана антиепилептична терапия.

Най-вече клинични прояви (загуба на апетит, повдигане, повръщане, стомашни болки, антипатия към обикновено приемани храни, непоносимост към валпроат, умора, сънливост, повишаване честотата/тежестта на припадъците, хематом/епистаксис, отоци на клепачите, долните крайници, жълтеница) се наблюдават още преди промяна на лабораторните показатели. Затова клиничният контрол на състоянието на пациентите има по-голямо значение, отколкото лабораторните стойности.

Мерки за ранно откриване на увреждания на черния дроб:

Преди началото на лечението трябва да се проведат подробни клинични изследвания (особено относно обмяната на веществата, чернодробни заболявания, заболявания на панкреаса, смущения в кръвосъсирването) и пълна кръвна картина с тромбоцити, билирубин, СГОТ, СГПТ, γ-глутамилтрансфераза, липаза, α-амилаза в кръвта, кръвна захар, общ белтък, протромбиново време (Quick-тест), РТТ, фибриноген, фактор VIII и асоциирани фактори. Пациентите трябва старателно да се наблюдават (особено при фебрилитет), а при съмнение за чернодробно увреждане (виж по-горе) в грижите за болния трябва да бъдат включени и родителите/настойниците.

В първите 6 месеца от лечението родителите и лекуващият лекар трябва да поддържат тесен директен и телефонен контакт:



Първи телефонен контакт - 2 седмици след началото на лечението, първи лекарски преглед и лабораторно химично изследване - след 4 седмици. Следващи контакти с лекар - съответно след 8, 12, 16, 22, 28, 40 и 52 седмици. Телефонни контакти - след 6, 10, 14, 19, 34 седмици.

Родителите трябва да бъдат инструктирани, че при клинични прояви, независимо от предложения по-горе график за контакти, незабавно да информират лекуващия лекар. Лабораторен контрол при посещенията при лекар:

При подложени на лечение деца, при които няма проява на нежелани лекарствени реакции:

При всеки втори лекарски преглед е за препоръчване да се извърши анализ на кръвта, т.е. кръвна картина с тромбоцити, СГОТ, СГПТ, освен това трябва да се определят параметрите на коагулация. След 12-месечна терапия, без проява на нежелани ефекти, са необходими само още 2-3 контролни лекарски прегледа годишно.

Незабавно прекъсване на терапията се налага при:

Необяснимо влошаване на общото състояние на пациента; клинични данни за увреждане на черния дроб и панкреаса или повишена склонност към кървене; повече от 2-3 пъти повишаване стойностите на чернодробните трансаминази, без клинични признаци (трябва да се обмисли ензимна индукция, посредством съпровождаща медикаментозна терапия); леко (един път и половина до два пъти) повишаване на чернодробните трансаминази при едновременно, силно изразено смущение на коагулационния статус, протичащ с остра инфекция и фебрилитет.

При подрастващи (над 15 годишна възраст) и възрастни се препоръчва преди началото на терапията и първата половин година да се осъществява ежемесечен контрол на клиничните показатели и лабораторните параметри.

Допълнителни предупреждения

При лечение с лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина, може да се стигне до повишаване на плазмената концентрация на амоняка (хиперамонемия). Затова при проявата на симптоми като апатия, сомнолентност, повръщане, хипотензия, както и при повишаване честотата на припадъците, трябва да се определи плазменото ниво на амоняка и валпроевата киселина.; съотв. да се редуцира дозата на лекарството. При съмнение за вече съществуващо ензимно смущение на цикъла на карбамида, нивото на плазмената концентрация на амоняка трябва да се определи преди началото на лечението с валпроева киселина. Трябва да се има предвид, че в началото на лечението с валпроева киселина, рядко е възможно да се наблюдава изолирано, често пъти преходно гадене, понякога с повръщане и загуба на апетит, които обаче отзвучават от само себе си или при намаляване на дозата.

Желателно е пациентите при прием на Конвулсофин® таблетки по възможност да не приемат кисели напитки или леденостудени ястия.

При проява на независими от дозата нежелани лекарствени реакции е показано прекъсване на приема на лекарството.

Преди хирургична интервенция да се направи анализ на коагулационния статус. При едновременен прием на витамин К-антагонисти се препоръчва строг контрол на протромбиновото време (метод на Quick).

Необходим е строг контрол при пациенти с предшестващи заболявания, засягащи костния мозък.

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

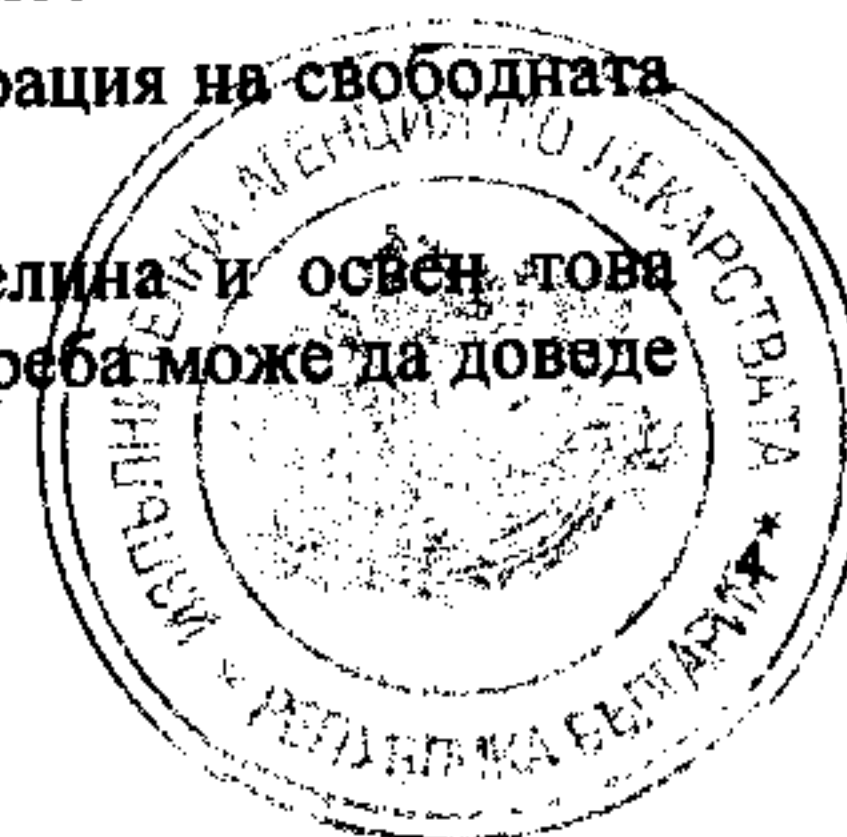
При комбинация на валпроева киселина с други антиконвулсанти трябва да се има предвид, че е възможно взаимно повлияване на серумните им концентрации.

а) Валпроевата киселина се повлиява от:

Антиепилептични лекарствени продукти, които са ензимни индуктори, като фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин, могат да намалят плазмената концентрация на валпроевата киселина (повишено излъчване на валпроева киселина), и с това да отслабят действието ѝ.

Фелбаматът повишава линейно с 18% зависимата от дозата плазмена концентрация на свободната валпроева киселина.

Мефлокинът и меропенемът ускоряват разграждането на валпроевата киселина и освен това притежават действие, предизвикващо гърчове. Затова едновременната им употреба може да доведе



до епилептични припадъци. Понижени нива на валпроевата киселина се наблюдават при едновременно прилагане на лекарства, съдържащи валпроева киселина и панипенем.

Серумната концентрация на валпроевата киселина може да се повиши с едновременния прием на симетидин, еритромицин и флуоксетин. Въпреки това е докладвано за случаи, при които серумната концентрация на валпроевата киселина се понижава при едновременното прилагане на флуоксетин.

При едновременния прием на валпроева киселина с антикоагуланти или ацетизал може да се стигне до повишена склонност към кървене. Също така ацетилсалициловата киселина възпрепятства свързването на валпроевата киселина с плазмените протеини. Затова при едновременния им прием се препоръчва редовен контрол на параметрите на кръвосъсирване. По тези причини не трябва да се допуска едновременен прием на ацетилсалицилова киселина и валпроева киселина при кърмачета и малки деца особено по време на повишена температура и болкови състояния.

б) Валпроевата киселина повлиява:

От особено клинично значение е причиненото от валпроата повишаване концентрацията на фенобарбитала, което може да се изрази в състояние на тежко седиране (особено при деца). В случай че това стане, дозата на фенобарбитала респ. на примидона трябва да се намали (примидонът отчасти се метаболизира до фенобарбитал). Поради това, особено в рамките на първите 15 дни от комбинираната терапия, се препоръчва постоянен контрол на състоянието на болния.

При съществуваща терапия с фенитоин чрез допълнителния прием на Конвулсофин® таблетки или при повишаване на дозировката на Конвулсофин® таблетки, може да се повиши количеството на свободния фенитоин (концентрацията на несвързаната с белтъците активна съставка) без да е повишено серумното ниво на общия фенитоин. Благодарение на това може да се повиши рискът от проява на нежелани лекарствени реакции, като в особена степен съществува опасност от мозъчни увреждания (виж също и „Нежелани лекарствени реакции“).

При комбинирана терапия с валпроева киселина и карбамазепин са установени симптоми, които могат да се дължат на повишаване на токсичните ефекти на карбамазепина от страна на валпроевата киселина. Препоръчва се провеждане на клинично мониториране още в началото на лечението. При нужда, дозата може да се адаптира.

При здрави доброволци, валпроатът измества диазепам от свързването с плазмения албумин и инхибира метаболизма му. При комбинирана терапия концентрацията на свободния диазепам може да се повиши като се редуцира плазмения клирънс и свободната диазепамова фракция (до 25%; 20%). Плазменият полуживот остава непроменен.

Едновременното прилагане на валпроат и лоразепам при здрави хора, води до понижаване на плазмения клирънс на лоразепам до 40 %.

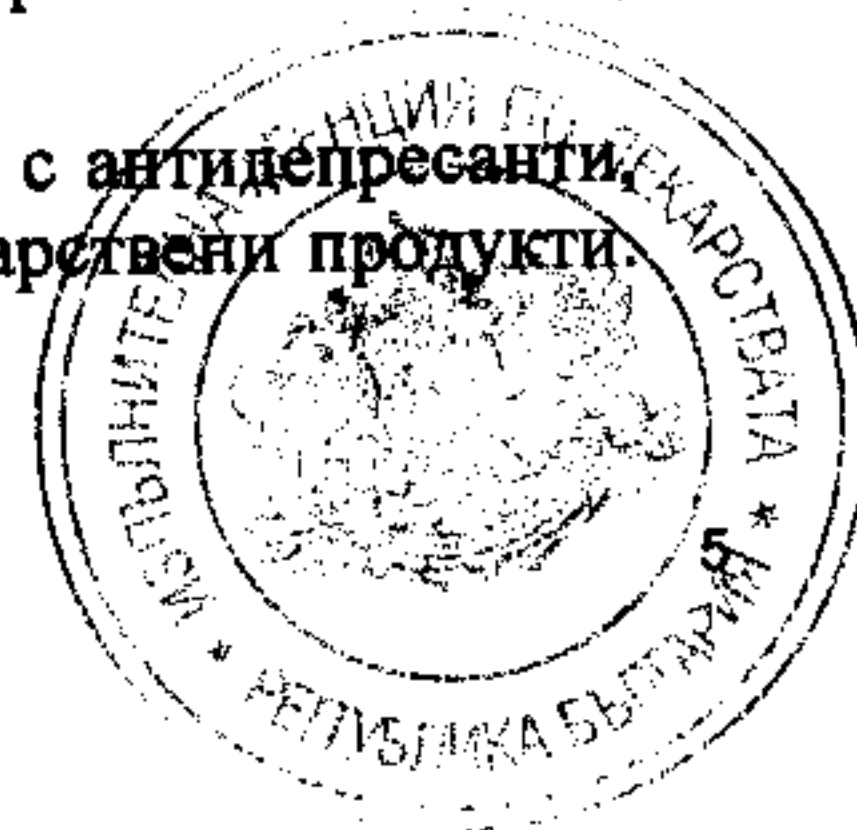
След едновременно прилагане на клоназепам и валпроева киселина, серумните нива на фенитоин при деца могат да се повишат.

Валпроевата киселина подтиска метаболизма на ламотригина, затова съответно трябва да се прецени подходящата дозировка. Има подозрения, че комбинацията от ламотригин и съдържащи валпроева киселина лекарства може да повиши риска от кожни нежелани реакции, тъй като са описани изолирани случаи на тежки кожни реакции. Те са се появили 6 седмици след началото на комбинираната терапия и частично са изчезнали след спирането и, понякога след прилагане на подходящо лечение.

Валпроевата киселина може да повиши с 50% плазменото ниво на фелбамата.

Също се повлиява и метаболизмът и свързването с протеините на други лекарствени вещества, напр. като кодеина.

Валпроевата киселина в комбинация с барбитурати, както и с невролептици и с антидепресанти, може да усилва потискащото централната нервна система действие на тези лекарствени продукти.



При съответните комбинации трябва да се осигури внимателно наблюдение на пациентите и съответно да се подбере подходящата дозировка.

Понеже валпроевата киселина частично се метаболизира до кетотела, при диабетици трябва да се подхожда със съмнение към кетоацидозата, защото трябва да се има предвид възможна фалшиво-позитивна реакция на теста за кетотела.

Валпроевата киселина може да доведе до повишаване на серумната концентрация на зидовудин, което от своя страна увеличава токсичността му.

в) Други

Действието на противозачатъчните хормонални лекарствени продукти („хапчето“) не се намалява от валпроевата киселина, защото тя няма индуциращ ефект върху ензимите.

Трябва да се обърне внимание на това, че потенциални хепатотоксични лекарствени продукти, а също и алкохолът, могат да повишат хепатотоксичността на валпроевата киселина.

При пациенти с анамнестични данни за абсанси, едновременното прилагане на лекарства, съдържащи валпроева киселина и клоназепам може да доведе до поява на абсанс.

При пациентки с шизоафективно разстройство, лекувани едновременно с валпроева киселина, серталин (антидепресант) и рисперидон (невролептик), е наблюдаван ступор.

4.6. Бременност и кърмене

Експозицията с валпроева киселина в първото и в ранното второ тримесечие от бременността е причинно свързана с повишен риск от дефекти на невралния тубус (Spina bifida, Meningomyelocele и д.р.), от други медуларни ембрионални дефекти като хипоспадия, скелетни малформации и сърдечни увреждания. Тези увреждания се явяват със същата честота и при употребата на други антиконвулсанти. Един рядък, но специфичен ефект от употребата на валпроевата киселина е билатералната радиална аплазия. Наред с това приемът на Конвулсофин® таблетки по време на бременност се свързва със зачестяването на аномалии като дистрофии на nervus facialis, умствено изоставане и аномалии на пръстите и ноктите.

При жени във фертилна възраст преди началото на лечението трябва да се обърне внимание за необходимостта от планиране и контрол на бременността. Валпроевата киселина преминава плацентата и достига във феталната плазма по-високи концентрации отколкото в майчината. В случай, че лечението с валпроева киселина е абсолютно наложително, тя трябва да се приема по време на бременност, особено в първото тримесечие, във възможно най-ниски контролиращи пристъпите дози и трябва да се избягват комбинациите с други антиепилептици. Понеже пиковите концентрации на валпроева киселина в плазмата с голяма вероятност предизвикват малформации, при желание за деца трябва непременно, между двадесетия и четиридесетия ден след оплождането, дневната доза да се разпредели на няколко единични приема през деня. Допълнително трябва да се предприеме редовен контрол на плазмената концентрация, защото очевидно при постоянна дозировка плазмената концентрация на валпроевата киселина с развитие на бременността търпи значителни промени.

Комбинирането с други антиепилептици повишава риска от малформации. Така че, доколкото е възможно, валпроевата киселина трябва да се прилага като монотерапия.

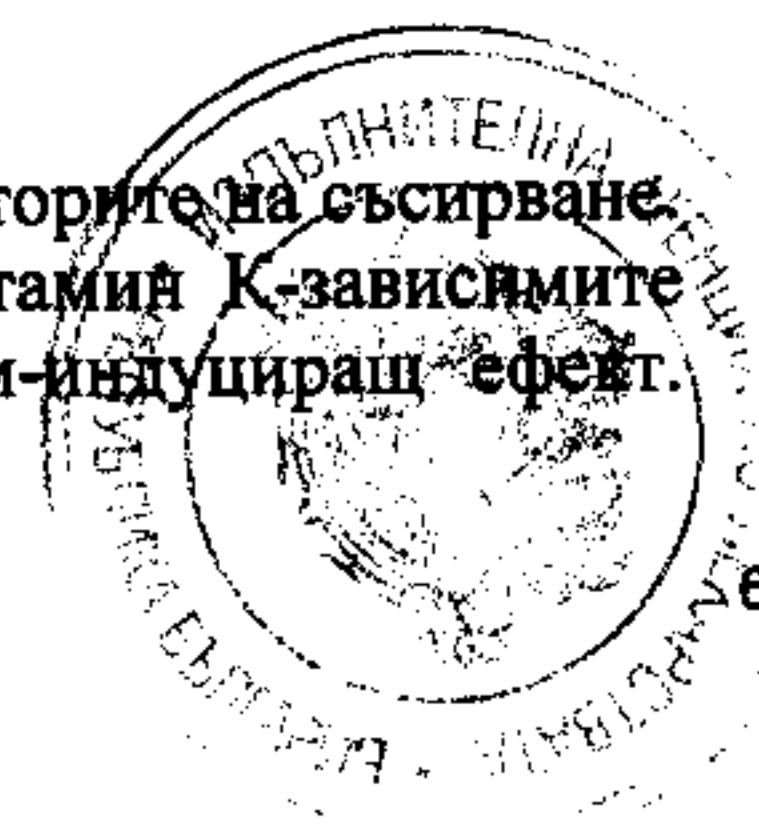
Необходимо е да се проведе своевременна субституираща терапия с фолиева киселина по време на бременността, по възможност дори още при планирането ѝ, респ. преди зачеването.

Препоръчва се пренатална диагностика (ултразвук и определяне на α -фетопротеините) за ранно откриване увреждания на плода.

Има съобщения за случаи на смущения в кръвосъсирването (хеморагичен синдром) при новородени, чиито майки са били лекувани по време на бременността с валпроева киселина. Този синдром се обяснява с хипофибриногенемия.

Съобщава се и за смъртни случаи, поради пълното отсъствие на фибриноген.

Хипофибриногенемия възниква по всяка вероятност заедно с промяна във факторите на съсирване. Този синдром трябва да се раграничава от причиненото намаляване на витамин К-зависимите фактори на съсирването, напр. от предизвиканият от фенобарбитал ензим-индуциращ ефект.



Затова трябва да се следят тромбоцитите, нивото на фибриногена и коагулационните фактори в кръвта на новородени.

Описани са случаи на абстиненция при новородени от майки, лекувани с валпроева киселина.

Лечението с валпроева киселина по време на бременност не трябва да се прекъсва без лекарско съгласие, тъй като внезапното прекъсване на терапията, респ. едно неконтролирано намаляване на дозата, може да доведе до епилептични припадъци и влошаване състоянието на майката, което може да се отрази неблагоприятно на плода.

Валпроевата киселина преминава в кърмата. Количествата обаче са много ниски и не представляват заплаха за детето, така че спиране на кърменето по принцип не е необходимо.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението с Конвулсофин® таблетки, при по-високо дозиране и/или в комбинация с лекарства, влияещи върху централната нервна система, централните ефекти, като например сънливост или замъгляване на съзнанието, могат така да променят реактивността, че, независимо от лекуваното основно заболяване, да се наруши способността за активно участие в уличното движение, за обслужване на машини, както и за извършване на дейности, свързани с опасност от падане или злополуки. Това важи с особена сила при едновременна консумация на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Много често може да се появи изолирана и умерено изразена хиперамониемия без промяна на чернодробните показатели, което не налага прекъсване на лечението.

В нечести случаи, след началото на приема на лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина, е наблюдавана енцефалопатия, чиято патогенеза не е изяснена и която е обратима след прекъсване на лечението. Наред с това са описани в някои случаи повишено ниво на амоняка в кръвта, както и при комбинирана терапия с фенobarбитал - повишаване нивото на фенobarбитала в кръвта.

В единични случаи също така се съобщава, преди всичко при високи дозировки и при комбинирана терапия с други антиепилептици, за хронични енцефалопатии с неврологична симптоматика, както и за смущения на по-висшите функции на мозъчната кора, чиято патогенеза също така не е достатъчно добре изяснена. Съобщава се за изолирани случаи на деменция в комбинация с церебрални атрофии, които след спиране на лечението са обратими.

В нечести случаи са наблюдавани зависими от дозата повишаване или понижаване на телесното тегло, повишен апетит или загуба на апетит, сънливост, преходен косопад, тремор или парестезии.

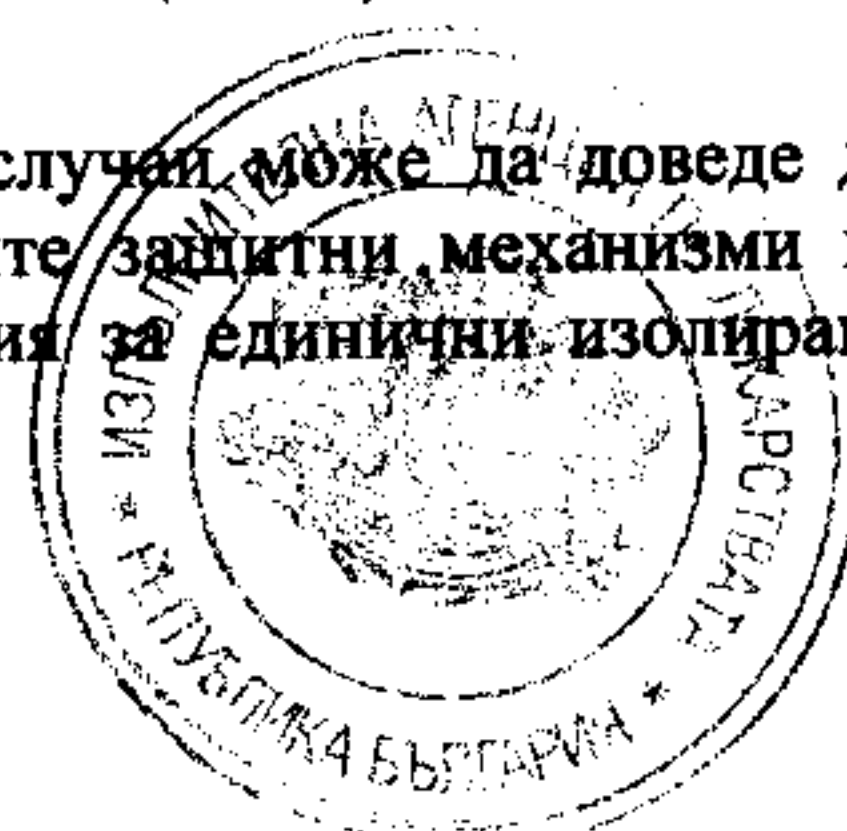
Рядко се наблюдават хиперсаливация, диария, периферни отоци, кървене, главоболие, спастичитет, атаксия, раздразнителност, хиперактивност, душевно разстройство, аменорея, дисменорея; в единични случаи се съобщава за повишено ниво на тестостерона и кистично уголемени яйчници. Също така рядко се наблюдават случаи на ступор, отчасти свързани с повишена честота на пристъпите, при което симптоматиката преминава при намаляване на дозата или при прекъсване на лечението. Зачестяването на тези случаи се явява при комбинирана терапия (особено с фенobarбитал) или след рязко повишаване на дозата. Особено в началото на терапията, в нечести случаи се наблюдават гастроинтестинални смущения (гадене, стомашни болки), които обикновено въпреки продължаване на терапията преминават след няколко дни.

Освен това са наблюдавани шум в ушите, халюцинации както и enuresis posturna при деца.

Нечесто се явява тромбоцитопения или левкопения, които в повечето случаи при продължаване на медикаментозната терапия, но винаги след прекратяването ѝ напълно изчезват. В единични случаи може да се увреди функцията на костния мозък, което да доведе до лимфопения, неутропения, панцитопения или анемия.

Валпроевата киселина може да доведе до понижена концентрация на фибриногена, респ. на фактор VIII, както и да възпрепятства вторичната фаза на агрегацията на тромбоцитите, което да стане причина за удължено време на кървене.

Приемът на лекарства, съдържащи валпроева киселина, в единични случаи може да доведе до кожни реакции (Erythema multiforme) и до промени в имунологичните защитни механизми на организма (васкулит, Lupus erythematoses). Освен това има съобщения за единични изолирани



случаи на тежки кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некроза, респ. синдром на Lyell).

Повишени нива на тестостерона и поликистозни яйчници са установени само в редки случаи.

В литературата има съобщения за обратима проява на синдром на Fanconi (метаболитна ацидоза, фосфатурия, аминокиселинурия, глюкозурия) след прекратяване на приема на лекарства, съдържащи валпроева киселина.

Съобщава се и за обратима и необратима загуба на слуха, но причинно-следствената връзка с терапията с валпроат обаче все още не е сигурна.

При продължителна терапия с Конвулсофин® таблетки заедно с други антиконвулсанти, особено с фенитоин, може да се проявят признаци на мозъчно увреждане (енцефалопатия) с повишаване честотата на припадъците, двигателна потиснатост (ступор), мускулна слабост (мускулна хипотония), двигателни смущения (хореоформена дискинезия) и тежки общи ЕЕГ-промени.

Нечесто се стига до зависимости от дозата смущения на чернодробната функция (в някои случаи със смъртен изход). При деца, особено при комбинирана терапия с други антиконвулсанти, рискът от увреждане на черния дроб е значително повишен.

В единични случаи се съобщава за увреждане на панкреаса, в изолирани случаи със смъртен изход.

По време на лечението трябва да се обърне особено внимание на следните признаци за чернодробно увреждане:

Намаляване на антиконвулсивното действие, което се установява чрез подновяване на епилептичните припадъци или чрез повишаване на тяхната честота; освен това чрез продължителни симптоматични прояви като апатия, загуба на апетит, летаргия, гадене и често повръщане или неизяснени болки в горната част на корема, повишено отлагане на течности в тъканите на целия организъм или в някои органи, смущения в съзнанието с душевно разстройство, безпокойство и двигателни смущения.

Също така в много редки случаи се наблюдават увреждания на панкреаса с подобна симптоматика. Във връзка с тези признаци кърмачетата и малките деца трябва да бъдат подложени на строг лекарски контрол.

Ако гореспоменатите симптоми се проявяват продължително време и протичат в тежка степен, трябва наред с основните изследвания да се предприемат и лабораторни.

4.9. Предозиране

При оценяване на интоксикацията, трябва да се има в предвид и вероятността за полиинтоксикация например при приемане на няколко лекарства със суицидна цел.

а) Интоксикационни симптоми

Картината на отравяне се характеризира със състояния на душевно разстройство, седиране, стигащо до кома, мускулна слабост и хипо- респ. арефлексия.

В единични случаи се наблюдават също и хипотензия, миоза, сърдечно-съдови и респираторни смущения, церебрален едем, метаболитна ацидоза, хипернатриемия.

Високите плазмени нива, както при възрастни, така и при деца, предизвикват абнормни неврологични прояви, като напр. повишена склонност към припадъци и промени в поведението.

б) Терапия на интоксикациите при предозиране

Специфичен антидот не е известен. Поради това терапията трябва да се ограничи в рамките на общите мерки за отстраняване на лекарственото вещество от организма и стимулиране на защитните сили на организма.

Ако е възможно да се предизвика повръщане (в рамките на първите 30 минути), респ. да се предприеме стомашна промивка и да се даде активен въглен. При това е необходим интензивен медицински контрол.

В случая могат да бъдат ефективни хемодиализа и засилена диуреза. Перитонеалната диализа е малко ефективна.

За ефективността на хемокарбоперфузия, както и на пълната плазмена субституция и трансфузия, липсва достатъчно опит. На тази база, особено при деца, се препоръчва интензивна терапия без специфични методи на дезинтоксикация, но с контрол на плазмената концентрация.



В единичен случай е описано като ефективно интравенозното приложение на Naloxon за проявяване на замъглено съзнание.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиепилептичен лекарствен продукт; АТС код: N03AG 01

Валпроевата киселина е антиепилептичен лекарствен продукт, който няма структурно подобие с активните съставки на другите антиконвулсанти.

Като механизъм на действие на валпроевата киселина се приема повишаване на ГАМК-медиаторното инхибиране чрез пресинаптичен ефект върху ГАМК-метаболизма и/или директно постсинаптично действие върху йонните каналчета на невронната мембрана.

Валпроевата киселина е много трудно разтворима във вода (1:800), но калциевата ѝ сол е водоразтворима (1:21).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

След орален прием валпроевата киселина и нейната калциева сол бързо и почти напълно се резорбират в гастроинтестиналния тракт.

Серумни нива, свързване с плазмените протеини, разпределение

Максималната плазмена концентрация и времето за достигането ѝ зависят от галеновата лекарствена форма. При таблетките се достига в рамките на 1-4 часа.

Не съществува линейна зависимост между дозата и плазмената концентрация.

Средната терапевтична област на плазмените концентрации е в границите 50-100 µg/ml. Над 100 µg/ml се увеличава броят и степента на прояви на нежеланите лекарствени реакции с реална опасност от интоксикация. Steady-State-плазменото ниво по принцип се достига в рамките на 2 седмици.

В ликвора концентрацията на валпроева киселина е около 10% от плазмената концентрация.

Обемите на разпределяне са в зависимост от възрастта и по правило възлизат на 0,13-0,23 l/kg, а при по-млади пациенти - 0,13-0,19 l/kg.

Валпроевата киселина се свързва до 90-95% с плазмените протеини, предимно с албумина. При по-високи дозировки намалява свързването с протеините. Свързването с плазмените протеини се осъществява в по-ниска степен при по-възрастни пациенти, както и при пациенти със смуцения в бъбречната или чернодробната функция. Има съобщения за повишени стойности на свободната активна съставка (8,5 до над 20%) при пациенти със сигнификатно намалена бъбречна функция.

В случай на хипопротеинемия, тоталната концентрация на валпроевата киселина, състояща се от свободна и свързана с протеините фракция, може да не се промени значително, но би могла и да се редуцира в резултат от засилен метаболизъм.

Метаболизъм

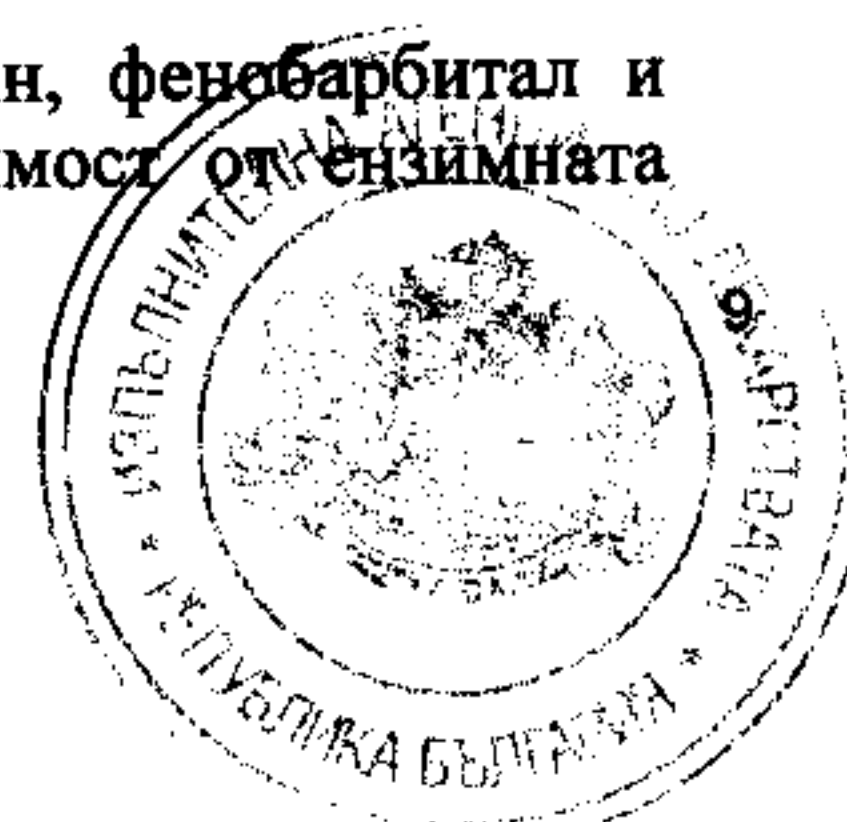
Биотрансформацията се осъществява както чрез глюкурониране, така и чрез β-, ω- и ω-1-окисление. Около 20% от приетата доза се открива след ренална екскреция като естер-глюкуронид в урината. Съществуват повече от 20 метаболита, което обуславя ω-окислението като хепатотоксично. По-малко от 5% от приетата доза валпроева киселина се открива непроменена в урината. Главният метаболит е 3-кетовалпроевата киселина, която се открива от 3 до 60% в урината. Този метаболит действа антиконвулсивно при мишки, но при хора действието му още не е добре изяснено.

Плазмен клирънс, плазмен полуживот

Плазменият клирънс според някои данни възлиза при пациенти с епилепсия на 12,7 ml/min, при здрави хора е 5-10 ml/min, като при прием на антиконвулсанти с ензиминдуциращ ефект се повишава.

Времето на полуразпад е в рамките на 12-16 часа и при продължителна терапия остава постоянно.

При комбинация с други лекарствени продукти (напр. примидон, фенитоин, фенезбарбитал и карбамазепин) времето на полуразпад е в границите на 4-9 часа в зависимост от ензимната



индукция. Новородени и деца до 18-месечна възраст показват плазмено време на полуразпад между 10 и 67 часа. Най-дълго време на полуразпад се наблюдава непосредствено след раждането, а след втория месец се доближава до стойностите при възрастните.

При пациенти със заболявания на черния дроб времето на полуразпад е удължено. В случаи на предозиране са наблюдавани времена на полуразпад до 30 часа.

По време на бременността с нарастване на обемите на разпределяне в третото тримесечие нарастват и чернодробният и ренален клирънс, поради което е възможно понижение на плазмените концентрации при еднакво високи дозировки.

Освен това трябва да се има предвид, че по време на бременността се променя свързването с плазмените протеини и може да нарастне количеството на свободната (активно действаща) валпроева киселина.

Преминаване в кърмата

Валпроевата киселина преминава през плацентата и в кърмата. В steady-state концентрацията в кърмата възлиза на 10% от плазмената концентрация.

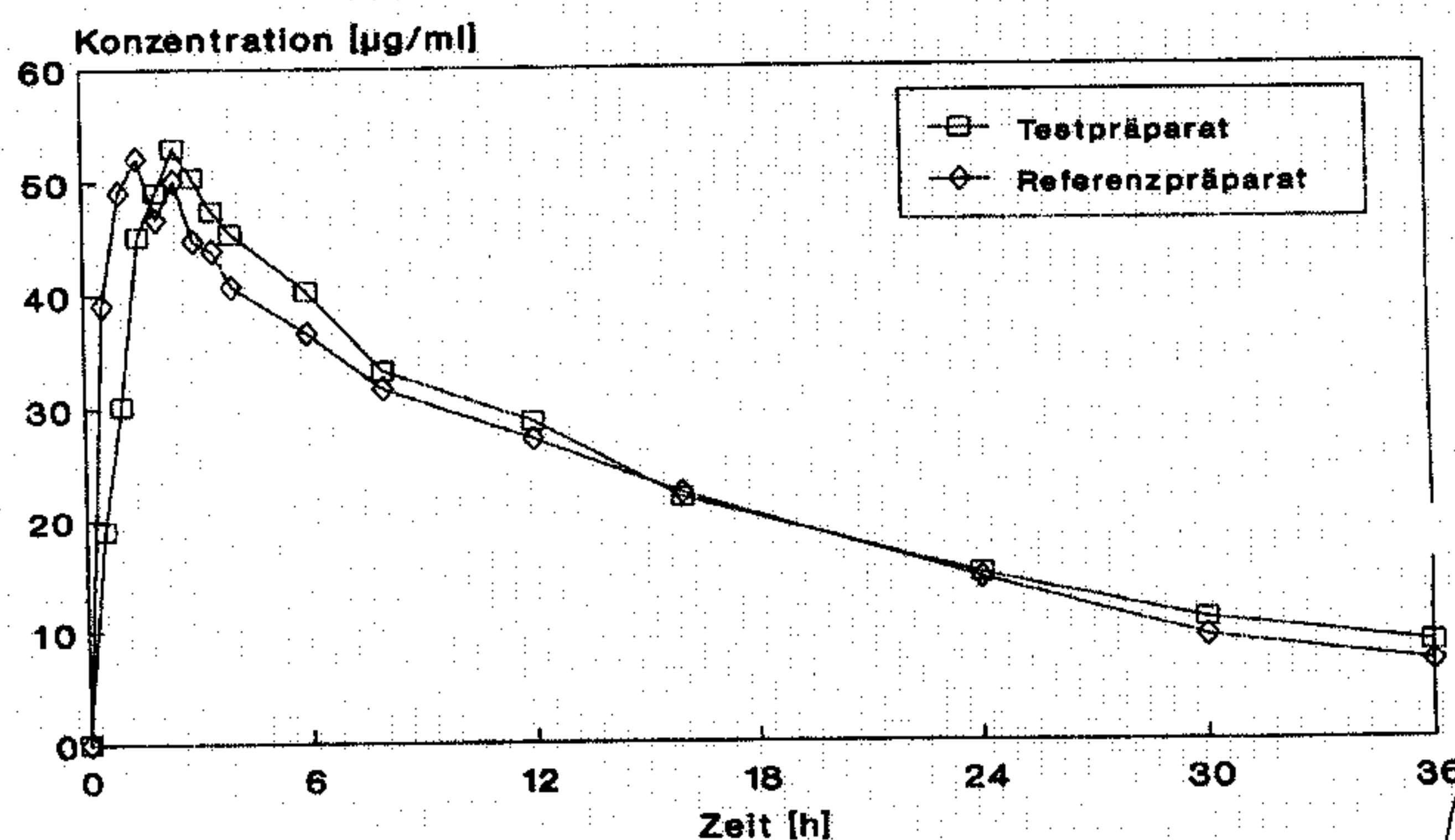
Бионаличност/биоеквивалентност

Проведеното през 1992 г. сравнително изследване за бионаличност на лекарствения продукт (прием като еднократни дози) при 16 пациента на възраст от 21 до 30 години (12 мъже и 4 жени) показва следните резултати:

	Тестван продукт	Референтен продукт
Максимална плазмена концентрация c_{max} в $\mu\text{g/ml}$	$53,8 \pm 10,3$	$53,1 \pm 10,2$
Време за постигане на макс. плазмена концентрация t_{max} в h	$2,25 \pm 0,88$	$1,26 \pm 0,76$
Площ под кривата концентрация-време AUC в $\mu\text{g.h/ml}$	1025 ± 275	927 ± 225

Данните са дадени като средни стойности и като ширина на вариране.

На следната графика като зависимост на концентрацията от времето са представени стойностите на средните серумни нива и на стандартен разтвор:



5.3. Предклинични данни за безопасност

При изследвания за хронична токсичност бяха установени при дозировки над 250 mg/kg при плъхове и над 90 mg/kg при кучета атрофия на тестисите, дегенерация на Ductus deferens и недостатъчна сперматогенеза, както и промени в белите дробове и простатата.

Тестове за мутагенност върху бактерии, както и върху плъхове и мишки дадоха отрицателни резултати. Бяха проведени дълготрайни изследвания върху плъхове и мишки. При мъжки плъхове при високи дозировки бяха наблюдавани голям брой субкутани фибросаркоми. При проучвания върху животни е установено, че валпроевата киселина е тератогенна.

HIV репликация

Единични ин витро проучвания показват наличието на стимулиращ ефект на натриевия валпроат върху репликацията на HIV вирусите. Този ин витро ефект е с нисък интензитет и зависи от приложените експериментални модели и/или индивидуалния отговор към валпроата на клетъчно ниво.

Не са известни клинични последиствия от тези наблюдения.

Независимо от това, при рутинна оценка на вирусното натоварване при HIV положителни пациенти, тези резултати трябва да се имат в предвид, когато пациентите се лекуват с валпроат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Желатин	11,000 mg,
Картофено нишесте	166,400 mg,
Преципитиран силиконов диоксид	16,500 mg,
Талк	17,600 mg,
Магнезиев стеарат	5,500 mg.

6.2. Несъвместимости

Досега няма известни

6.3. Срок на годност

5 години

Не бива да се използва след изтичане на срока на годност.

6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Големина на опаковката: 100 таблетки.

Доза от пластмаса (DUMA-доза) от полиетилен ниско налягане, 100 ml, бяла, запушалка от полиетилен високо налягане.

Самозалепващ се етикет

Информация за пациента

Картонена кутия (с печатни надписи)

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AWD. pharma GmbH & Co
Wasastrasse 50
01445 Radebeul, Германия
телефон: 0049-351-834-0
факс: 0049-351-834-2199

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-11151/11.07.2005 г.

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

Дата на първо разрешение: 10.11.1999 г.
Дата на последно подновяване: 11.07.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2009 г.

