

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
КОНВУЛЕКС
(CONVULEX)

Склад:

діюча речовина: 1 ампула (5 мл) містить натрію вальпроату 500 мг (еквівалентно вальпроєвій кислоті 433,9 мг); 1 мл розчину містить натрію вальпроату 100 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат додекагідрат; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему. Препарат чинить протисудомну дію при різних типах епілепсії у людини.

Дані експериментальних та клінічних досліджень вальпроату вказують на існування двох механізмів протисудомної дії препарату.

Перший механізм – це прямий фармакологічний ефект, пов'язаний з концентрацією вальпроату у плазмі крові та головному мозку.

Другий механізм, очевидно, є непрямим. Він, найімовірніше, пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються у мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану.

Найімовірнішою є гіпотеза про те, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат знижує тривалість проміжної фази сну та одночасно збільшує фазу повільно-хвильового сну.

Фармакокінетика.

Біодоступність вальпроату в крові при пероральному або внутрішньовенному застосуванні наближається до 100 %.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що вальпроат в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, яка швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у цереброспінальній рідині близька до концентрації його вільної фракції у плазмі крові.

Період напіввиведення становить від 15 до 17 годин.

Мінімальна концентрація препарату у плазмі крові, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, становить 40-50 мг/л. Ця концентрація може коливатися від 40 до 100 мг/л. Якщо необхідно досягти вищих концентрацій препарату у плазмі крові, то необхідно зважити очікувану користь та ризик появи небажаних явищ, зокрема дозозалежних. Однак, якщо концентрації у плазмі залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

Рівноважна концентрація у плазмі досягається через кілька хвилин.

Зв'язування вальпроату з білками плазми крові є досить значним, дозозалежним та насичуваним.

Препарат виводиться переважно з сечею після його метаболізму шляхом зв'язування з глюкуроновою кислотою та бета-окиснення.

Молекулу вальпроату можна діалізувати, однак під час гемодіалізу виводиться тільки вільна фракція вальпроату (приблизно 10 %).

Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, що входять до складу метаболічної системи цитохрому P 450.

На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропрогестагени та пероральні антикоагулянти.

Якщо вальпроєва кислота комбінується з іншими препаратами (примідон, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін), період напіввиведення знижується до 4-9 годин, залежно від ступеня індукції ферментів.

Період напіввиведення у новонароджених та немовлят віком до

18 місяців складає від 10 до 67 годин. Найдовший період напіввиведення спостерігали удвомісячної новонародженої дитини, приблизно як у дорослих.

Період напіввиведення збільшується у пацієнтів із захворюваннями печінки. У випадку передозування період напіввиведення становив 30 годин.

Протягом III триместру вагітності час розподілення препарату збільшується, печінковий та нирковий кліренс також збільшується. Концентрація у плазмі крові може зменшитися, навіть якщо доза залишалась незмінною.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для тимчасового лікування епілепсії у дорослих і дітей як заміна пероральної форми у разі тимчасової неможливості приймати лікарський засіб перорально.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробою (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).

З мефлохіном: ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та судомний ефект мефлохіну.

З препаратами звіробою: ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

Комбінації, що не рекомендуються.

З ламотриджином: підвищений ризик посилення токсичності ламотриджину, особливо виникнення серйозних реакцій з боку шкіри (синдром токсичного епідермального некролізу). Крім того, можливе підвищення концентрації ламотриджину в плазмі (його метаболізм у печінці уповільнюється під дією вальпроату натрію).

Якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

З препаратами групи карбапенемів: повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів (паніпенем/меропенем/ іміпенем і т.п.), що призводять до 60-100 % зниження рівнів вальпроєвої кислоти протягом двох днів, іноді пов'язаного з судомами. У зв'язку зі швидким зниженням рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, які застосовують вальпроєву кислоту (див. «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний моніторинг рівня вальпроєвої кислоти в крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

З азтреонамом: ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

З карбамазепіном: збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі крові та корекція їхнього дозування.

З фелбаматом: збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі внаслідок зменшення на 22-50 % кліренсу вальпроєвої кислоти та ризик передозування.

Рекомендується клінічний контроль і контроль результатів лабораторних аналізів та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни. Крім того, вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на величину до 16 %.

З фенобарбіталом та як екстраполяція – з примідоном. збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з ознаками передозування внаслідок інгібування печінкового метаболізму, яке найбільш часто виникає у дітей. Крім того, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу.

Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу при появі будь-яких ознак седативного ефекту.

Особливо ретельно слід контролювати концентрації обох протисудомних засобів у плазмі крові.

З фенітоїном та як екстраполяція – з фосфенітоїном. зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція їхнього дозування.

З холестираміном: може знижувати абсорбцію препарату Конвулекс.

З рифампіцином: ризик виникнення судом внаслідок посилення печінкового метаболізму вальпроату під дією рифампіцину.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, проведення лабораторних досліджень та, можливо, корекція дози протисудомного засобу під час лікування рифампіцином та після його відміни.

З топірамом: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти, при одночасному застосуванні з топірамом.

Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у разі появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

Із зидовудином: ризик посилення побічних реакцій зидовудину, особливо з боку крові, внаслідок зменшення його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти.

Рекомендується регулярне клінічне спостереження та контроль результатів лабораторних аналізів.

Протягом перших двох місяців одночасного застосування слід виконувати аналіз крові для виявлення анемії.

Комбінації, які слід брати до уваги.

З німодипіном (перорально та як екстраполяція – парентерально): ризик посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти).

Інші види взаємодії.

Пероральні контрацептиви. Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни. Конвулекс може потенціювати ефекти інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, ІМАО, антидепресанти і бензодіазепіни. У зв'язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії.

Літій. Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці.

Дані клінічного дослідження показали, що додавання *оланзапіну* до терапії вальпроатом *аболітим* може значно підвищити ризик виникнення побічних реакцій пов'язаних з оланзапіном, а саме нейтропенію, тремор, сухість у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розлади мовлення та сонливість.

Одночасне застосування з *циметидином* або *еритроміцином* з високою ймовірністю буде призводити до збільшення сироваткових концентрацій вальпроєвої кислоти (через зниження печінкового метаболізму вальпроєвої кислоти).

Застосування препарату Конвулекс одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (такими як *ацетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

Конвулекс може збільшувати концентрацію вільної фракції варфарину через конкурування за місця зв'язування з альбуміном. Тому у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К, слід більш ретельно контролювати протромбінний час.

Темозоломід. Одночасне застосування темозоломідру та вальпроату може спричинити невелике зниження кліренсу темозоломідру, але немає даних щодо клінічного значення цієї взаємодії.

Кветіанін. Одночасне застосування вальпроату і кветіаніну може підвищити ризик розвитку нейтропенії /лейкопенії.

Особливості застосування.

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжких нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У разі застосування вальпроату це, насамперед, стосується внесення змін до схеми комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування.

В організмі людини діюча речовина препарату перетворюється на вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій же трансформації (наприклад дивальпроат, вальпролід), щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти.

Препарат слід вводити виключно внутрішньовенним шляхом. Внутрішньом'язові ін'єкції цього лікарського засобу робити не можна оскільки існує ризик розвитку локального некрозу тканин.

Порушення функції печінки. Існують поодинокі повідомлення про тяжкі, а іноді й летальні випадки ураження печінки.

Групу підвищеного ризику становлять немовлята та діти віком до 3 років із тяжкою епілепсією, особливо епілепсією, пов'язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою психічного розвитку та/або вродженим метаболічним чи дегенеративним захворюванням нервової системи. У дітей віком від 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ушкодження печінки спостерігалось протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2-12 тижнів, та найчастіше – при комплексній протиепілептичній терапії.

Рання діагностика ґрунтується переважно на клінічних симптомах. Насамперед, слід брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати появі жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику:

загальні неспецифічні симптоми, такі як загальна слабкість, відсутність апетиту, втомлюваність, сонливість, які зазвичай виникають раптово та іноді супроводжуються багаторазовим блюванням і болем у животі;

рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання курсу лікування.

Рекомендується поінформувати пацієнта (а якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі таких клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження, необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби.

Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. Серед традиційних аналізів найважливішими є тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, особливо протромбіновий час. При виявленні занадто низького значення протромбінового часу, особливо якщо це супроводжується змінами інших лабораторних показників (значне зниження рівня фібриногену та факторів зсідання крові, підвищення рівня білірубіну та рівнів трансаміназ – див. розділ «Особливості застосування»), лікування вальпроатом слід припинити. Слід припинити застосування похідних саліцилатів, якщо ці препарати призначені одночасно, оскільки вони використовують ті ж самі шляхи метаболізму.

Панкреатит. Вкрай рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Групою особливого ризику становлять діти молодшого віку. Панкреатит, який супроводжується негативними наслідками, найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію.

Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик летального наслідку значно зростає. У разі виникнення гострого болю в животі або симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, таких як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід розглянути діагноз панкреатиту (включаючи вимірювання рівня амілази крові). Пацієнтам з підвищеним рівнем ферментів підшлункової залози слід припинити терапію і вжити необхідних альтернативних терапевтичних заходів.

Жінки репродуктивного віку. Не слід застосовувати цей лікарський засіб жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним, наприклад, у разі неефективності або

непереносимості інших лікарських засобів. Це слід з'ясувати перед призначенням препарату Конвулекс вперше або якщо жінка репродуктивного віку, яка отримує терапію препаратом Конвулекс, планує вагітність. Під час лікування цим препаратом жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

Ризик суїциду. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за деякими показаннями. Метааналіз даних, отриманих в ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення протиепілептичних засобів, також показав невелике підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Причини цього підвищення ризику не з'ясовані, і доступні дані не дають підстав виключати підвищення цього ризику і при лікуванні вальпроатом. У зв'язку з цим потрібно ретельно контролювати стан пацієнта з метою виявлення будь-яких ознак суїцидальних думок і поведінки, а також призначити відповідне лікування пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі суїцидальних думок або поведінки слід звернутися по медичну допомогу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасне застосування цього лікарського засобу з ламотриджином та пенемами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не слід застосовувати препарат разом з саліцилатами у дітей до 16 років (див. довідкову інформацію аспірину/саліцилатів щодо синдрому Рея).

Запобіжні заходи при застосуванні. Лабораторне дослідження функції печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання») та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, як і при лікуванні іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів. У такому разі рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначити протромбіновий час) і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

Перед початком терапії, перед проведенням будь-якого хірургічного втручання, а також у разі появи гематом чи спонтанних кровотеч рекомендується виконати аналізи крові (загальний аналіз крові, в тому числі з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі та показників зсідання крові) (див. розділ «Побічні реакції»).

Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпроєвої кислоти у плазмі крові та, відповідно, зменшити дозу препарату.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам з недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою. Хоча при лікуванні вальпроатом порушення функції імунної системи спостерігалось вкрай рідко, слід ретельно зважити потенційну користь від застосування вальпроату та потенційний ризик при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла, а також вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму.

Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) II типу слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Вплив на лабораторні та діагностичні тести. Оскільки вальпроат виводиться в основному нирками, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетоніві тіла може дати хибно- позитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

В період терапії препаратом Конвулекс рекомендується уникати вживання алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Було зроблено припущення, що вальпроєва кислота може негативно впливати на сперматогенез (зокрема знижувати рухомість сперматозоїдів). Значущість цього спостереження невідома.

Вагітність. Ризик виникнення вроджених вад розвитку плода, спричинених вальпроатом натрію, у вагітних жінок, які приймають цей препарат, у 3-4 рази вищий, ніж серед загальної групи, в якій він становить 3 %.

Дані метааналізу (в тому числі дані реєстрів і когортних досліджень) показали, що частота вроджених вад розвитку у дітей, матері яких під час вагітності отримували монотерапію вальпроатом у зв'язку з епілепсією, становить 10,73 % (95 % ДІ: 8,16 - 13,29). Наявні дані свідчать про залежність цього ефекту від дози.

Найчастіше спостерігаються вади, пов'язані з порушенням закриття ембріональної нервової трубки (приблизно 2-3 %), лицьова дисморфія, щілини губи та піднебіння, краніостеноз, вади розвитку серця, нирок та органів сечостатевої системи, гіпоспадія, а також деформації кінцівок.

Найважливішими факторами ризику виникнення подібних вроджених вад розвитку є приймання препарату у дозах, що перевищують 1000 мг/на добу, та комбіноване застосування з іншими протисудомними засобами. Застосування нижчих доз не виключає такого ризику. Наявні на даний час епідеміологічні дані вказують на зниження загального коефіцієнту розумового розвитку (IQ) у дітей, які зазнали впливу вальпроату натрію під час внутрішньоутробного розвитку. Повідомлялося, що у цих дітей спостерігається уповільнення мовленнєвого розвитку та/або збільшення частоти звернень до логопеда чи проведення коригувальних заходів.

Також у дітей, які зазнали впливу вальпроату натрію під час внутрішньоутробного розвитку, підвищується частота виникнення первазивних проблем розвитку (розладів аутичного спектра).

Застосування вальпроату як монотерапії або у складі політерапії асоціюється з несприятливими наслідками вагітності.

Беручи до уваги цю інформацію, не слід застосовувати препарат Конвулекс жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним, наприклад у разі неефективності або непереносимості інших лікарських засобів. Це слід з'ясувати перед призначенням препарату Конвулекс вперше або якщо жінка репродуктивного віку, яка отримує терапію препаратом Конвулекс, планує вагітність.

Під час лікування цим препаратом жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

Якщо жінка планує вагітність Жінкам, які планують вагітність, перед зачаттям рекомендується проконсультуватися з лікарем. Якщо жінка планує вагітність необхідно розглянути можливість застосування інших методів лікування.

Якщо не можна уникнути застосування вальпроату натрію (або немає альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі. Дотепер не отримано доказів, що підтверджують ефективність додаткового застосування фолієвої кислоти для жінок, які під час вагітності приймали вальпроат натрію. Однак, враховуючи позитивний вплив фолієвої кислоти в інших клінічних ситуаціях, її можна призначати у дозі 5 мг/на добу за місяць до та протягом перших двох місяців після зачаття. Застосування пацієнтці фолієвої кислоти не впливає на частоту виявлених при спеціальних обстеженнях вад розвитку плода.

В період вагітності Якщо немає іншої можливості, крім продовження лікування вальпроатом натрію (або не існує альтернативи), рекомендується приймати препарат у мінімальній ефективній добовій дозі та, по можливості, уникати доз, що перевищують 1000 мг/на добу. Застосування пацієнтці фолієвої кислоти не впливає на частоту виявлених при спеціальних обстеженнях вад розвитку плода.

Під час вагітності тоніко-клонічні судоми й епілептичний стан з гіпоксією становлять особливий ризик смерті для матері та плода.

Під час вагітності терапію вальпроатом не слід відмінити без повторної оцінки співвідношення користь /ризик.

Перед пологами. У жінок перед пологами слід провести коагуляційні тести, зокрема визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі та час зсідання крові (активованій частковий тромбопластиновий час (аЧТЧ)).

У новонароджених. У новонароджених, матері яких приймали цей лікарський засіб під час вагітності, може виникати геморагічний синдром обумовлений тромбоцитопенією, не пов'язаний із дефіцитом вітаміну К. Нормальні показники гемостазу у матері не виключають можливості порушення гемостазу у новонародженого. Тому у новонародженого обов'язково визначають кількість тромбоцитів, рівень фібриногену у плазмі та аЧТЧ. Крім цього, повідомлялося про випадки гіпоглікемії у новонароджених протягом першого тижня життя.

Випадки гіпотиреозу були зареєстровані у новонароджених, матері яких приймали вальпроат під час вагітності.

Абстинентний синдром відміни (зокрема збудження, дратівливість, підвищена збудливість, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезія, порушення тонусу, тремор, судоми та порушення харчової поведінки) можуть виникнути у новонароджених, матері яких приймали вальпроат протягом останнього триместру вагітності.

Період годування груддю. Екскреція вальпроату натрію в грудне молоко становить близько 1-10 % його концентрації в сироватці крові. Цей лікарський засіб може виявляти фармакологічні ефекти у новонароджених. Жінкам слід відмовитися від грудного вигодовування дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів, які керують транспортними засобами та працюють з механізмами, слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або одночасного застосування інших медичних препаратів, які можуть посилювати сонливість.

Несумісність.

Конвулекс не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному флаконі або в одному шприці.

Для приготування та розведення інфузійного розчину Конвулексу слід використовувати такі розчини: ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин глюкози 5 %; розчин Рінгера лактатний.

Спосіб застосування та дози.

У разі неможливості прийому препарату перорально через 4-6 годин після останнього прийому таблетованої форми препарату рекомендоване внутрішньовенне введення натрію вальпроату, розведеного 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій:

- або у вигляді безперервної інфузії добової дози препарату протягом 24 годин;
- або розділивши добову дозу на 4 інфузії, тривалістю одна година кожна (доза зазвичай становить 20-30 мг/кг/добу).

При необхідності швидкого досягнення і підтримання ефективної концентрації у плазмі: внутрішньовенна ін'єкція протягом 5 хв у дозі 15 мг/кг болюсно; потім – постійна інфузія зі швидкістю 1 мг /кг/год з поступовим коригуванням швидкості введення для забезпечення рівня вальпроату в крові приблизно 75 мг/л. Після чого швидкість введення змінюють залежно від клінічного перебігу.

Після закінчення інфузії відновлення лікування пероральною формою компенсує кількість виведеного засобу. При цьому або використовується призначене раніше дозування, або спочатку вводиться відкоригована доза.

Ввести препарат необхідно протягом 24 години після приготування розчину.

Слід використовувати такі розчини для приготування інфузійного розчину Конвулексу: ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин глюкози 5 %; розчин Рінгера лактатний.

Діти.

Дітям віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат виключно у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи.

Перед початком терапії або хірургічного втручання, а також у разі появи спонтанних гематом чи кровотеч рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів дітям віком до 16 років, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, блювання, випадки цитолізу), епізодами летаргії або коми в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у разі смерті немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натще та після прийому їжі.

Передозування.

Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, зниженням рефлексів, міозом, пригніченням активності дихальних центрів та явищами метаболічного ацидозу, артеріальної гіпотензії та судинного колапсу/шоку.

Описані також декілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару повинна включати підтримання ефективного діурезу, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи. У дуже серйозних випадках проводять діаліз.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описано декілька випадків передозування, які закінчилися смертю хворого.

Наявність вмісту натрію у складі вальпроату може призвести до гіпернатріємії при передозуванні.

Стаціонарні медичні заходи мають бути наступними: промивання шлунка може бути корисним протягом періоду до 10-12 годин після прийому препарату; необхідний контроль серцевої діяльності та дихальної функції.

В декількох окремих випадках успішно застосовувався налоксон. У разі масивного передозування успішно застосовувалися гемодіаліз та гемоперфузія.

Побічні реакції.

Вроджені, родинні та генетичні розлади.

Тератогенний ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися систематично, але не мали жодних клінічних наслідків.

Пацієнтам з безсимптомною тромбоцитопенією, якщо це можливо, враховуючи дані про рівень тромбоцитів у крові та контроль захворювання, зменшують дозу цього лікарського засобу, після чого тромбоцитопенія зазвичай зникає.

Повідомлялося про окремі випадки зниження рівня фібриногену або збільшення часу зсідання крові, особливо при застосуванні високих доз, але, як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат пригнічує другу фазу агрегації тромбоцитів. Рідше спостерігалися випадки анемії, макроцитозу, макроцитарної анемії, лейкопенії та у виняткових випадках – панцитопенії.

Аплазія кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія

Агранулоцитоз.

Зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)) (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцит біотину/дефіцит біотинідази.

Розлади з боку нервової системи.

Повідомлялося про транзиторні та/або дозозалежні небажані ефекти: дрібноамплітудний постуральний тремор та сонливість.

Нечасто виникають випадки атаксії та парестезії.

Іноді виникали необоротні екстрапірамідні розлади, серед яких, однак, можливі випадки оборотного синдрому Паркінсона.

Дуже рідко спостерігалася поява когнітивних розладів із поступовим початком та прогресуючим перебігом (які могли прогресувати до повної деменції), які зникали через декілька тижнів чи місяців після відміни препарату.

Сплутаність свідомості або судоми: при лікуванні вальпроатом було декілька випадків виникнення ступору або летаргії, які іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії). Ці випадки були ізольованими або супроводжувалися парадоксальним збільшенням частоти епілептичних нападів; їхня частота зменшувалася при призупиненні лікування або зменшенні дози препарату. Такі випадки найчастіше спостерігалися при

політерапії (особливо в комбінації з фенобарбіталом або топірамамом) чи після різкого збільшення доз вальпроату.

Також повідомлялося про виникнення головного болю, погіршення пам'яті, ністагму, запаморочення, що може спостерігатися через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції; спонтанно зникає протягом декількох хвилин.

Може виникати підвищення настороженості; взагалі це є корисним ефектом, але повідомлялося про випадки раптової агресії, гіперактивності та погіршення поведінки.

Розлади з боку психіки.

Стан сплутаності свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, порушення уваги*, аномальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

* Ці побічні реакції, головним чином, спостерігаються у дітей.

Розлади з боку органів слуху та рівноваги.

У виняткових випадках спостерігалася втрата слуху, як оборотна, так і необоротна.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

У деяких пацієнтів на початку лікування можуть виникати шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у шлунку, діарея), які звичайно минають через декілька днів без відміни терапії препаратом.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки панкреатиту, які вимагали відміни препарату на ранніх етапах лікування і іноді закінчувалися летально (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Повідомлялося про виняткові випадки порушення функції нирок.

Описані дуже рідкісні випадки енурезу та нетримання сечі.

Оборотний синдром Фанконі, але механізм дії неясний.

Тубулоінтерстиціальний нефрит.

Повідомлялося про випадки ниркової недостатності.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Гіперчутливість, висип, ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про транзиторне та/або дозозалежне випадіння волосся.

Спостерігалися шкірні реакції, такі як екзантематозні висипання. У виняткових випадках також відмічався токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та поліморфна еритема.

Синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системними проявами (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms DRESS) або синдром гіперчутливості до препарату.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Дуже рідкісні випадки гіпонатріємії.

Часто спостерігається ізольована та помірна гіперамоніємія без змін з боку показників функції печінки, особливо при політерапії. Відмінити препарат у цьому випадку не потрібно.

Однак описані також випадки гіперамоніємії з неврологічними симптомами (навіть із можливим прогресуванням до коми). В такому разі необхідно провести додаткові обстеження (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади та реакції в місці введення.

Спостерігалися випадки збільшення маси тіла. Оскільки збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, слід ретельно контролювати масу тіла пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки виникнення нетяжких периферичних набряків.

Через декілька хвилин після ін'єкції може виникати відчуття нудоти або запаморочення, яке минає самостійно через декілька хвилин.

Ризик місцевого некрозу тканин у разі багатократних ін'єкцій.

Повідомлялося про випадки гіпотермії.

Судинні порушення.

Кровотеча (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Васкуліт.

Гепатобіліарні розлади.

Ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну.

Часто спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початкових термінах лікування, які звичайно минають.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Аменорея та порушення менструального циклу.

Можливий негативний вплив на сперматогенез (зокрема зниження рухомості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Чоловіче безпліддя, полікістоз яєчників.

Дуже рідко повідомлялося про виникнення гінекомастії.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Повідомлялося, що у пацієнтів, які отримували тривалу терапію препаратом Конвулекс, спостерігалось зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз та переломи. Механізм впливу препарату Конвулекс на обмін речовин у кістковій тканині невідомий.

Системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»)

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Плевральний випіт.

Ендокринні порушення.

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облісіння у чоловіків та/або збільшення андрогену).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи)

Мієлодиспластичний синдром.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ/G.L. Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Арнетгассе 3, А-1160 Відень, Австрія Arnettgasse 3, A-1160 Vienna Austria

Шлоссплац 1, 8502 Ланах, Австрія Schlossplatz 1, 8502 Lannach Austria