

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОНВУЛЕКС 300 мг РЕТАРД

(CONVULEX 300 mg RETARD)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 300 мг натрію вальпроату;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, етилцелюлоза, амонійно-метакрилатний сополімер тип В (Eudragit RS30D), тальк, кремнію діоксид колоїдний водний, магнію стеарат;

покриття: амонійно-метакрилатний сополімер тип А (Eudragit RL30D), амонійно-метакрилатний сополімер тип В (Eudragit RS30D), триетилцитрат, натрію кармелоза, титану діоксид (Е 171), тальк, ванілін.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетка білого кольору, вкрита плівковою оболонкою, овальної форми, з лінією розлому з одного боку, з написом ССЗ з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва.

Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему. Препарат має протисудомну дію при різних видах судом та 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 є непрямим. Він пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються у мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану. Після застосування вальпроату підвищується рівень гамааміномасляної кислоти (ГАМК).

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

Фармакокінетика.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що:

- біодоступність вальпроату у крові при пероральному застосуванні приблизно 100%. Речовина в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, що швидко оновлюється.

Вальпроат проникає у спинномозкову рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у спинномозковій 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 крові залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

- Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 3-4 дні.

- 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 глюкуроною 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 P450. На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює

ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропростагени та пероральні антикоагулянти.

Порівняно з формою вальпроату, вкритою кишковорозчинною оболонкою, форма з уповільненим вивільненням в еквівалентних дозах має такі характеристики:

- відсутність часу затримки всмоктування після прийому;

- подовжена абсорбція;

- ідентична біодоступність;

- нижче пік загальної та вільної концентрації у плазмі крові (C_{max}) (зниження в C_{max} становить близько 25 %, але з відносно стабільною фазою плато, яка досягається через 4-14 годин після прийому); у результаті після застосування 2 рази на добу однакової дози коливання концентрацій у плазмі крові зменшується наполовину; більш лінійна кореляція між дозами та концентрацією у плазмі крові (загальної та вільної речовини);

- лінійніша кореляція між дозою та концентрацією у плазмі крові (загальної та вільної речовини).

Клінічні характеристики.

Показання.

У дорослих: як монотерапія або у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами:

- для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;

- для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

У дітей: як монотерапія або у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами:

- для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;

- для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

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 та екстрактом звіробю(див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти з масою тіла менше 17 кг.

Діти віком до 6 років (у зв'язку з ризиком потрапляння у дихальні шляхи при ковтанні).

Тяжкі порушення функції підшлункової залози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив вальпроату на інші лікарські засоби Вальпроєва кислота є інгібітором ізоферментів CYP2C9 та CYP3A системи цитохрому P450. Очікувані метаболічні ефекти можуть бути виведені на основі відповідних схем лікування.

Особливо важливі наступні види взаємодій.

Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни Конвулекс 300 мг Ретард 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. Дані клінічного дослідження показали, що додавання *ланзапіну* до терапії вальпроатом або літєм 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.

Фенобарбітал. Препарат збільшує плазмові концентрації фенобарбіталу через інгібування печінкового метаболізму, в результаті чого виникає сонливість, особливо у дітей. Тому необхідне клінічне спостереження за станом пацієнтів протягом перших 15 днів комбінованої терапії. При виникненні сонливості дозу фенобарбіталу слід негайно зменшити та, якщо необхідно, виконати визначення його плазмової концентрації.

Примідон. Препарат збільшує плазмові концентрації примідону, при цьому асоційовані з ним небажані ефекти (такі як сонливість) посилюються. Цей вид взаємодії зникає при тривалій терапії. Рекомендується виконувати клінічне спостереження, особливо на початку застосування комбінованої терапії, з коригуванням дози примідону в разі необхідності.

Фенітоїн. Препарат зменшує загальні плазмові концентрації фенітоїну. Зокрема, він збільшує концентрацію вільної фракції фенітоїну з можливою появою ознак передозування (вальпроєва кислота витісняє фенітоїн з його місць зв'язування з білками плазми крові і зменшує його печінковий катаболізм). У зв'язку з цим рекомендується клінічне спостереження. При проведенні аналізу на визначення плазмових концентрацій фенітоїну слід вимірювати саме рівень його вільної фракції.

Карбамазепін. Повідомлялося про випадки виникнення клінічної токсичності у пацієнтів, які отримували вальпроат натрію/вальпроєву кислоту одночасно з карбамазепіном. Це зумовлено тим, що вальпроат натрію/вальпроєва кислота може потенціювати токсичні ефекти карбамазепіну. У зв'язку з цим рекомендується виконувати клінічне спостереження, особливо на початку застосування комбінованої терапії, з коригуванням дози в разі необхідності.

Ламотриджин. При одночасному застосуванні ламотриджину і вальпроєвої кислоти може підвищуватися ризик виникнення висипань, коли на тлі терапії вальпроєвою кислотою, яка вже триває якийсь час, починають застосовувати ламотриджин. У результаті застосування вальпроату натрію метаболізм ламотриджину може зменшуватися, а його середній період напіввиведення – збільшуватися. Якщо можливо, дозу ламотриджину в таких випадках слід зменшити.

Зидовудин. Застосування вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти може призводити до вираженого збільшення плазмової концентрації зидовудину, при цьому підвищується ризик токсичного впливу зидовудину.

Літій. Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці крові.

Фелбамат. Вальпроат може знижувати середній кліренс фелбамату на 16 %.

Темозоломід. Одночасне застосування темозоломїду та препарату Конвулекс 300 мг Ретард може привести до незначного зниження кліренсу темозоломїду, яке з клінічної точки зору не є значущим.

Вплив інших лікарських засобів на вальпроєву кислоту Протиепілептичні засоби з фермент-індукуючими ефектами (особливо *фенітоїн*, *фенобарбітал*, *примідон* і *карбамазепін*) знижують сироваткові концентрації вальпроєвої кислоти. При застосуванні комбінованої терапії цими лікарськими засобами слід відкоригувати дози відповідно до клінічної відповіді та їхніх рівнів у крові.

Комбінація *фелбамату* та вальпроату знижує кліренс вальпроєвої кислоти на 22-50 %, і, відповідно, підвищується концентрація вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідно контролювати її концентрацію у плазмі крові.

Мефлорин посилює метаболізм вальпроєвої кислоти. Крім того, він може спричинити судоми, що призводить до ризику виникнення епілептичного нападу, якщо ці два лікарські засоби застосовувати одночасно. Тому може виникнути необхідність корекції дози препарату Конвулекс 300 мг Ретард. Застосування препарату Конвулекс 300 мг Ретард одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (наприклад *цетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

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

Карбапенеми. Повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів (*паніпенем*, *меропенем*, *іміпенем*), що призводять до 60-100 % зниження рівня вальпроєвої кислоти протягом двох днів, іноді пов'язаного з судомами. У зв'язку зі швидким розвитком і ступенем зниження рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, стабілізованим на вальпроєвій кислоті (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний контроль рівня вальпроєвої кислоти в крові.

Холестирамін може знижувати абсорбцію препарату Конвулекс 300 мг Ретард.

Рифампіцин може зменшувати рівень вальпроату в крові, що призводить до зниження його терапевтичного ефекту. При застосуванні вальпроату одночасно з рифампіцином може знадобитися корекція дози вальпроату.

Комбінації, які вимагають особливих застережень 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.

Комбінації, які слід брати до уваги.

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

Інші взаємодії. Вальпроєва кислота зазвичай не зумовлює фермент-індукуючого впливу, тому вона не зменшує загальну плазмову концентрацію естрогену та прогестерону у жінок, які застосовують гормональні контрацептиви. З цієї ж причини вона не зменшує загальну плазмову концентрацію антагоністів вітаміну К. На відміну від цього, препарат Конвулекс 300 мг Ретард 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 протромбіновий час.

Одночасне застосування вальпроату і топірамату було асоційоване з енцефалопатією та/або гіперамоніємією. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів, які отримують цю комбінацію лікарських засобів, для своєчасного виявлення ознак та симптомів гіперамоніємічної енцефалопатії.

Кветіапін. Одночасне застосування вальпроату і кветіапіну може підвищити ризик розвитку нейтропенії /лейкопенії.

Особливості застосування.

Хоча вальпроат натрію лише в рідкісних випадках спричиняє імунологічні прояви, слід зважувати співвідношення «користь/ризик», перш ніж застосовувати його пацієнтам з дисемінованим червоним вовчаком.

Тяжке ураження печінки.

Умови виникнення. Відзначені випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку. Досвід показує, що найвищий ризик, особливо у випадку одночасного прийому інших протиепілептичних препаратів, спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, зокрема це стосується дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними або дегенеративними захворюваннями.

У дітей віком від 3 років ризик значно знижується, який поступово знижується з віком.

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

Ознаки, на які треба звернути увагу. Ранній діагноз базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати такі симптоми, які можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів у групі ризику (див. вище «Умови виникнення»):

- неспецифічні симптоми, які з'являються раптово, наприклад, астенія, анорексія, летаргія, сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болю у животі.
- у пацієнтів з епілепсією, рецидив епілептичних нападів.

Пацієнта (або його сім'ю для дітей) треба поінформувати щодо необхідності негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи клінічні обстеження лабораторні дослідження функції печінки.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування. Необхідно наголосити, що часто спостерігається ізольоване і транзиторне підвищення рівнів трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображають синтез білка, особливо рівні протромбіну. У разі підтвердження патологічно низького рівня протромбіну, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубину та печінкових ферментів) необхідно негайно припинити терапію препаратом Конвулекс 300 мг Ретард. Як застережний захід та при одночасному застосуванні слід також припинити терапію саліцилатами, оскільки вони мають однаковий метаболічний шлях. Слід повторно виконати лабораторні аналізи залежно від виявлених змін показників.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки тяжкого панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Особливо високий цей ризик у дітей раннього віку. З віком ризик цього ускладнення зменшується. Факторами ризику можуть бути важкі епілептичні судоми, неврологічний дефіцит та протисудомна політерапія. Ризик летального наслідку зростає при наявності у пацієнта порушення функції печінки на тлі панкреатиту.

Якщо у пацієнта гострий біль у животі, необхідно якомога швидше виконати медичне обстеження. У пацієнтів з панкреатитом застосування вальпроату натрію слід припинити.

У дітей віком до 3 років препарат Конвулекс 300 мг Ретард слід застосовувати лише в якості монотерапії. У пацієнтів цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після зважування клінічних переваг та ризику ураження печінки або панкреатиту. Разом з цим не слід застосовувати саліцилати дітям віком до 16 років (див. довідкову інформацію аспірину/саліцилатів щодо синдрому Рея).

Як запобіжний захід, враховуючи ризик гепатотоксичності, не слід застосовувати одночасно з цим препаратом похідні саліцилової кислоти.

У пацієнтів з порушенням функції нирок можуть бути підвищеними концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти в сироватці крові, у зв'язку з чим дозу для таких пацієнтів слід зменшувати.

До початку терапії необхідно виконати аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові, з визначенням кількості тромбоцитів, часу кровотечі та часу згортання крові), якщо у пацієнта планується хірургічна операція або у випадку виникнення гематом чи спонтанної кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). При підозрі на дефіцит ферментів, який впливає на цикл утворення сечовини в печінці, до початку лікування слід перевірити метаболічну функцію, оскільки існує ризик розвитку гіперамоніємії під дією вальпроату.

Необхідно попереджати пацієнта про ризик збільшення маси тіла на початку лікування і вживати належних заходів для зменшення цього ефекту (див. розділ «Побічні реакції»).

Жінки репродуктивного віку. Рішення про застосування препарату Конвулекс 300 мг Ретард у жінок дітородного віку слід приймати лише після дуже ретельної оцінки, якщо переваги від його застосування переважають ризик виникнення вроджених вад розвитку дитини в утробі матері. Таку оцінку слід виконувати як перед першим призначенням препарату Конвулекс 300 мг Ретард, так і у жінок, які вже отримують терапію цим препаратом і планують вагітність.

Суїцидальні думки та поведінка. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Механізм цього ефекту не відомий.

У зв'язку з цим слід спостерігати за пацієнтами для своєчасного виявлення суїцидальних думок та поведінки і призначати належну терапію. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися по медичну допомогу.

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

Не рекомендується вживати алкогольні напої під час лікування вальпроатом.

Вплив на лабораторні та діагностичні тести. Оскільки вальпроат виводиться в основному через нирки, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетонові тіла може дати хибнопозитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ризик пов'язаний з епілепсією та препаратами проти епілепсії. У новонароджених від матерів з епілепсією, які отримують антиепілептичне лікування, загальний рівень вад розвитку був вищий, ніж показники (близько 3 %), отримані у загальній популяції. Повідомлялося, що при застосуванні декількох препаратів відзначалося збільшення кількості дітей з вадами розвитку. Найчастішими вадами розвитку були заяча губа і серцево-судинні вади розвитку.

Не потрібно раптово припинити антиепілептичну терапію, тому що це може привести до виникнення судом, що може становити серйозну загрозу для матері та плода.

Відмінити застосування препаратів для лікування епілепсії потрібно під наглядом спеціаліста.

Ризик, пов'язаний із судомами. У період вагітності тонічно-клонічні судоми та епілептичний стан з гіпоксією становлять особливий ризик летального наслідку для матері та ненародженої дитини.

Ризик, пов'язаний з вальпроатом. У тварин: була показана наявність тератогенних ефектів у мишей, щурів та кроликів. У людини: доступні дані свідчать про підвищену частоту незначних та значних вад розвитку, включаючи, зокрема, порушення закриття ембріональної нервової трубки, черепно-лицьові дефекти, деформації кінцівок, вади розвитку серцево-судинної системи, гіпоспадія та чисельні патології різних систем організму дітей, матері яких отримували вальпроат для лікування епілепсії, порівняно з цією частотою для певних інших протиепілептичних засобів.

Дані мета-аналізу (у тому числі дані реєстрів і когортних досліджень) показали, що частота вроджених вад розвитку у дітей, народжених у жінок, хворих на епілепсію, які отримували монотерапію вальпроатом у період вагітності, становить 10,73 % (95 % ДІ: 8,16-13,29). Наявні дані свідчать про залежність цього ефекту від дози.

Існуючі дані свідчать про те, що тератогенний ризик вищий при застосуванні вальпроату у складі політерапії протиепілептичними засобами, ніж при його застосуванні в якості монотерапії.

Деякі дані вказують на зв'язок між впливом вальпроату на плід під час внутрішньоутробного розвитку та ризиком затримки розвитку, особливо вербального розвитку (вербального IQ), у дитини.

Затримка розвитку часто супроводжується вадами розвитку та/або дисморфією. Проте встановити причинно-наслідковий зв'язок важко, враховуючи можливий вплив на ці явища інших факторів, таких як низький рівень IQ у матері чи батька дитини, соціальні та екологічні фактори і незадовільний контроль судом у матері у період вагітності.

Також повідомлялося про розлади аутичного спектра у дітей, які зазнали впливу вальпроату під час внутрішньоутробного розвитку.

Враховуючи вищесказане, жінок репродуктивного віку необхідно інформувати про ризики та переваги від застосування вальпроату у період вагітності. Жінкам перед першим призначенням препарату Конвулекс 300 мг Ретард або жінкам, які вже отримують даний препарат і планують вагітність, необхідна консультація з лікарем; при цьому лікарям настійно рекомендується обговорити з пацієнтками питання, пов'язані з впливом даного лікарського засобу на репродуктивну систему.

Якщо пацієнтка планує вагітність, необхідно переглянути доцільність подальшого застосування препарату Конвулекс 300 мг Ретард, незалежно від того, за якими показаннями він застосовується. Якщо препарат застосовується з метою профілактики при біполярних розладах, доцільно відмінити його. Якщо після ретельної оцінки ризиків і переваг було вирішено продовжувати терапію препаратом за будь-якими показаннями у період вагітності, рекомендується застосовувати найнижчу ефективну дозу, розділяючи добову дозу на декілька прийомів протягом дня. Форма з пролонгованою дією може бути кращою за будь-які інші лікарські форми.

Крім того, якщо можливо, ще до запланованої вагітності слід розпочати прийом фолієвої кислоти в належних дозах (наприклад, 5 мг щоденно), оскільки це може мінімізувати ризик порушення закриття ембріональної нервової трубки.

У період вагітності терапію вальпроатом не слід відмінити без повторної оцінки співвідношення «користь /ризик».

Необхідно розпочати пренатальне спостереження спеціалістами для своєчасного виявлення можливого розвитку порушення закриття ембріональної нервової трубки або інших вад розвитку.

Ризик для новонароджених. Повідомлялося про окремі випадки геморагічного синдрому у новонароджених, матері яких отримували вальпроат натрію/вальпроєву кислоту під час вагітності. Цей геморагічний синдром зумовлений тромбоцитопенією та гіпофібриногенемією. Також повідомлялося про випадки афібриногенемії, деякі з котрих були летальними. Однак цей синдром слід відрізнити від зниження рівнів факторів зсідання крові, залежних від вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів.

У зв'язку з цим для новонароджених слід робити аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів, плазмового рівня фібриногену, тести на зсідання крові та визначення рівня факторів зсідання крові.

Випадки гіпоглікемії були зареєстровані у новонароджених, матері яких приймали вальпроат протягом III триместру вагітності.

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

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

Годування груддю.

Екскреція вальпроату натрію у грудне молоко становить близько 1-10 % від його концентрації в сироватці крові.

Цей лікарський засіб може справляти фармакологічні ефекти у новонароджених. Жінкам слід відмовитися від годування груддю дитини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботи з 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, що можуть посилювати сонливість, тому під час лікування Конвулексом слід утриматися від керування транспортними засобами або роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Конвулекс 300 мг Ретард – це форма препарату з уповільненим вивільненням діючої речовини, яка дає змогу знизити максимальну концентрацію діючої речовини у плазмі крові та забезпечує більш рівномірні концентрації препарату у плазмі крові впродовж доби.

Обираючи дозу, слід враховувати, що цей лікарський засіб призначають дорослим і дітям з масою тіла більше 17 кг.

Цю лікарську форму не застосовують дітям віком до 6 років (існує ризик потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

Дозування.

Лікування епілепсії.

Початкова добова доза препарату зазвичай становить 10-15 мг/кг, потім її підвищують до досягнення оптимальної дози (див. підрозділ «Початок лікування»).

Середня добова доза становить 20-30 мг/кг. Однак, якщо епілепсія є неконтрольованою при таких дозах, їх можна збільшити при ретельному спостереженні за станом пацієнта.

Для дітей звичайна доза становить 30 мг/кг на добу.

Для дорослих звичайна доза становить 20-30 мг/кг на добу.

Для осіб літнього віку дозу слід встановлювати залежно від рівня контролю над епілепсією.

Добову дозу визначають залежно від віку та маси тіла пацієнта, однак слід також враховувати широкий спектр індивідуальної чутливості до вальпроату.

Не встановлено чіткої кореляції між добовою дозою, концентрацією препарату у сироватці крові та терапевтичним ефектом: дозу рекомендовано встановлювати на основі клінічної відповіді. Визначення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові може стати доповненням до клінічного спостереження у випадках, коли епілепсію не вдається адекватно контролювати або коли існує підозра на розвиток побічних ефектів. Діапазон терапевтично ефективних концентрацій вальпроату у плазмі крові зазвичай становить 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

Рекомендована початкова доза – 20 мг/кг/добу. Дозу можна коригувати залежно від індивідуальної клінічної відповіді. Максимальна доза не має перевищувати 3000 мг на добу. Рекомендована підтримуюча доза для лікування біполярних розладів – 1000-2000 мг на добу. Дози необхідно коригувати залежно від індивідуальної клінічної відповіді.

Профілактичне лікування необхідно встановлювати індивідуально, розпочинати лікування з мінімально ефективною дозою.

Спосіб застосування.

Приймають внутрішньо.

Добову дозу слід приймати за 1 або 2 рази, бажано під час прийому їжі.
Одноразовий прийом можливий у випадку добре контрольованої епілепсії.
Таблетку ковтають цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи її.

Початок лікування.

При переході на Конвулекс 300 мг Ретард рекомендується зберігати добову дозу пацієнтам, належний контроль над захворюванням яких був досягнутий при застосуванні форм препарату Конвулекс 300 мг Ретард із негайним вивільненням діючої речовини.

Якщо пацієнт уже отримує терапію та приймає інші протиепілептичні препарати, лікування Конвулекс 300 мг Ретард слід розпочинати поступово, досягаючи оптимальної дози приблизно через 2 тижні, після чого, залежно від ефективності лікування, зменшують дози препаратів, що приймаються одночасно.

Якщо пацієнт не приймає будь-яких інших протиепілептичних препаратів, дозу слід збільшувати поступово з інтервалом у 2-3 доби аби досягти оптимальної дози приблизно через 1 тиждень.

Якщо необхідно, то комбіноване лікування із застосуванням інших протиепілептичних препаратів слід розпочинати поступово (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат призначають дітям з масою тіла більше 7 кг.

Цю лікарську форму протипоказано застосовувати дітям віком до 6 років (існує ризик потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

Дітям віком до 3 років рекомендується застосування вальпроату в якості монотерапії, але до початку терапії слід ретельно оцінити терапевтичну користь вальпроату відносно ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту (див. «Особливості застосування»).

Необхідно уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування дітей віком до 3 років через ризик розвитку гепатотоксичності.

Передозування.

При плазмових концентраціях, вищих у 5-6 разів від терапевтичного максимуму, можливе виникнення нудоти, блювання та запаморочення.

Ознаки гострого масивного передозування зазвичай включають наступне: поверхнева або глибока кома, м'язова гіпотонія, гіпорексія, міоз, розлади дихальної функції, метаболічний ацидоз, артеріальна гіпотензія, циркуляторний колапс/шок.

Траплялися випадки, коли масивне передозування закінчувалося летальним наслідком. Тим не менш, прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий.

Однак симптоми можуть варіюватися, і за наявності дуже високих рівнів діючої речовини в плазмі крові можливе виникнення судом.

Повідомлялося про випадки внутрішньочерепної артеріальної гіпертензії, спричиненої набряком головного мозку.

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.

У декількох окремих випадках успішно застосовували налоксон. У випадку масивного передозування успішно застосовували гемодіаліз та гемоперфузію.

Побічні реакції.

Вроджені, родинні та генетичні розлади (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи Повідомлялося про наступні гематологічні побічні реакції: анемія, тромбоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»); панцитопенія, лейкопенія; ураження кісткового мозку, включаючи істинну еритроцитарну аплазію, агранулоцитоз; макроцитарна анемія, макроцитоз.

Повідомлялося про випадки зменшення рівнів фібриногену або збільшення тривалості часу кровотечі (особливо при застосуванні високих доз препарату) – як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів.

Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

Існують повідомлення про розлади з боку зсідання крові, які відповідали хворобі Вільлебранда I типу. Необхідно виконувати аналіз крові (загальний клінічний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів, часу кровотечі та проведенням тестів на зсідання крові, включаючи визначення рівня фактора VIII) перед початком терапії, а також якщо у пацієнта планується хірургічне втручання або у випадку виникнення гематоми чи спонтанної кровотечі.

Результати обстежень. У результаті застосування препарату Конвулекс 300 мг Ретард кількість тромбоцитів у крові може зменшуватися до 10 000 -- 30 000/мм³. Часто цей ефект є дозозалежним і тимчасовим.

Рекомендується виконувати підрахунок кількості тромбоцитів перед початком лікування та через 3-6 місяців після його початку, а також перед будь-яким хірургічним втручанням, особливо якщо застосовувати дози вище 30 мг/кг/добу.

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

Метаболічні та аліментарні розлади: – підвищення апетиту, збільшення маси тіла (слід ретельно спостерігати за збільшенням маси тіла, оскільки воно є причиною ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників (див. розділ «Особливості застосування»)); гіпонатріємія; гіперамоніємія, повідомлялося про поодинокі випадки гіперамоніємії без значущих уражень печінки, що підтверджувалося за результатами стандартних печінкових проб. Якщо клінічні прояви відсутні, то немає необхідності відмінити терапію. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, слід провести додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).

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 нервової системи: тремор, часто – екстрапірамідні розлади, ступор*, сонливість, судоми*, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм, запаморочення може спостерігатися через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції; спонтанно зникає протягом декількох хвилин, кома*, енцефалопатія*, летаргія* (див. нижче), оборотний паркінсонізм, атаксія, парестезія, дрібноамплітудний постуральний тремор (у першу чергу верхніх кінцівок, він може бути лише тимчасовим. Може знадобитися зменшення дози), оборотна деменція, пов'язана з оборотною мозковою атрофією, когнітивний розлад.

*Ступор та летаргія, що можуть призвести до транзиторної коми/енцефалопатії, вони можуть бути ізольованими або пов'язаними зі збільшенням частоти нападів енцефалопатії під час терапії, їх прояви зменшуються після припинення прийому або при зменшенні дози препарату. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо з фенобарбіталом або топіраматом) або після різкого підвищення дози вальпроату.

Повідомлялося про випадки седації (особливо при прийомі з іншими протисудомними препаратами).

Повідомлялося про випадки минушого синдрому Паркінсона, які спостерігалися рідко.

Розлади з боку органів слуху: глухота.

Судинні порушення кровотеча (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), васкуліт.

Розлади з боку травного тракту: нудота, блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у верхній частині живота, діарея, які часто спостерігаються у деяких пацієнтів на початку лікування, але вони зазвичай зникають через кілька днів без відміни лікування. Частоту виникнення цих розладів можна значно зменшити, якщо збільшувати дози препарату Конвулекс 300 мг Ретард дуже повільно, застосовувати таблетки, вкриті оболонкою, сповільненого вивільнення та приймати препарат на початку прийому їжі. В цих випадках може бути призначена симптоматична терапія; нечасто – панкреатит, іноді летальний (див. розділ «Особливості застосування»). В усіх пацієнтів, які скаржаться на гострий біль у животі на тлі прийому вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти, необхідно негайно проводити медичне

обстеження (аналіз ферментів підшлункової залози, інші належні лабораторні дослідження).

Гепатобіліарні розлади ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки виникнення тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну. Підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початку терапії, яке зазвичай є транзиторним.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: гіперчутливість, транзиторна та/або дозозалежна алопеція, ангіоневротичний набряк, висипання, проблеми з волоссям (наприклад, патологічна текстура волосся, зміна кольору волосся, патологічний ріст волосся), токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, синдром лікарської гіперчутливості з еозинофілією і системними симптомами (DRESS). Спостерігалися такі шкірні реакції як екзантематозні висипання.

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, ураження нирок, енурез, нетримання сечі, тубулоінтерстиціальний нефрит, оборотний синдром Фанконі, але механізм дії поки ще не ясний.

Розлади з боку репродуктивної системи: дисменорея; аменорея, чоловіче безпліддя, полікістоз яєчників, гінекомастія.

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

Ендокринні порушення: Синдром неадекватної секреції АДГ (СНС АДГ), гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облісіння у чоловіків та/або збільшення андрогену), гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи): мієлодиспластичний синдром.

Порушення з боку кістково-м'язової системи: зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз і переломи у пацієнтів на довгостроковій терапії із застосуванням вальпроату. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений, системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»), рамбдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади. Повідомлялося про випадки гіпотермії. Дуже рідко повідомлялося про випадки виникнення нетяжких периферичних набряків.

Розлади з боку психіки: дезорієнтація.

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 50 таблеток у контейнері з поліетилену, по 1 контейнеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ/G.L. Pharma GmbH

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Індастріштрассе 1, 8502 Ланах, Австрія/Industriestrasse 1, 8502 Lannach, Austria;

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