

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**КОНВУЛЕКС 150 мг  
(CONVULEX150 mg)  
КОНВУЛЕКС 300 мг  
(CONVULEX300 mg)  
КОНВУЛЕКС 500 мг  
(CONVULEX500 mg)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 капсула Конвулексу 150 мг містить 150 мг вальпроєвої кислоти;

1 капсула Конвулексу 300 мг містить 300 мг вальпроєвої кислоти;

1 капсула Конвулексу 500 мг містить 500 мг вальпроєвої кислоти;

*допоміжні речовини; оболонка:* Каріон 83 (крохмаль гідролізований гідрогенізований, маніт (E 421), сорбіт (E 420)); гліцерин 85 %, желатин, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), кислота хлористоводнева 25 %;

*ентеросолюбильне покриття:* метакрилатного сополімеру дисперсія (EudragitL30D), триетилцитрат, м акрогол 6000, гліцерол моностеарат.

**Лікарська форма** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва.  
Код АТС. N03A G01.

### **Клінічні характеристики**

#### ***Показання.***

##### *Епілептичні синдроми:*

лікування первинних генералізованих, вторинних генералізованих та парціальних епілептичних нападів.

##### *Біполярні розлади:*

лікування маніакального синдрому при біполярних розладах.

#### ***Противоказання.***

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 звіробоя (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

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.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Приймати внутрішньо.

Капсули необхідно приймати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, під час або після прийому їжі.

Добову дозу слід приймати за 1 або 2 рази, бажано під час прийому їжі.

Одноразовий прийом можливий у випадку добре контрольованої епілепсії.

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

Якщо пацієнт уже отримує терапію та приймає інші протиепілептичні препарати, лікування Конвулексом слід розпочинати поступово, досягаючи оптимальної дози приблизно за 2 тижні, після чого, залежно від ефективності лікування, слід зменшити дози препаратів, які пацієнт приймає 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.

#### Лікування епілепсії.

Початкова добова доза препарату зазвичай становить 10-15 мг/кг, потім її слід підвищити 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 нагляді 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.

#### ***Побічні реакції.***

##### Вроджені, сімейні і генетичні розлади.

- Ризик тератогенних ефектів (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

##### Розлади з боку крові і лімфатичної системи.

- Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, що, як правило, проявляється систематично і без жодних клінічних наслідків.

У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією по можливості показане просте зменшення дози препарату з урахуванням рівнів тромбоцитів і ступеня контролю захворювання, що, як правило, призводить до зникнення тромбоцитопенії.

- 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. Рідше повідомлялося про випадки виникнення анемії, макроцитозу, лейкопенії і у виняткових випадках – панцитопенії.

- Аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

- Агранулоцитоз.

Зниження концентрації VIII фактора коагуляції, лімфоцитоз

Транзиторне збільшення рівня трансаміназ, ЛДГ, лужної фосфатази, амілази.

##### Розлади з боку нервової системи.

- Повідомлялося про випадки таких тимчасових і/або дозозалежних побічних ефектів як дрібноамплітудний постуральний тремор і сонливість.
- Повідомлялося про випадки атаксії, що спостерігалися нечасто.
- Повідомлялося про випадки оборотних екстрапірамідних розладів включаючи паркінсонізм.
- Були описані дуже рідкісні випадки порушення когнітивної функції з поступовим виникненням і прогресуючим розвитком, що можуть прогресувати до повної деменції які є оборотними, зникаючи після припинення лікування за період часу тривалістю від кількох тижнів до кількох місяців.
- Сплутаність свідомості або судоми: при застосуванні вальпроату спостерігалося кілька випадків ступору або летаргії, що іноді призводили до тимчасової коми (енцефалопатії), ізольованої або у поєднанні з парадоксальним посиленням судом, які проходили після припинення лікування або зменшення дози препарату. Ці стани найчастіше виникають при терапії кількома лікарськими засобами (зокрема фенобарбіталом або топірамамом) або після різкого підвищення дози вальпроату.
- Також повідомлялося про головні болі.
- Ангіоневротичний набряк, васкуліт.
- Парестезії.
- Дезорієнтація. Вертиго, екстрапірамідні розлади, включаючи паркінсонізм, седативний ефект, психічне та емоційне збудження, зокрема у дітей на початок лікування, розлади мовлення, деменція з церебральною атрофією, яка минає після припинення лікування, гіперактивність, ністагм, дзвін у вухах, зміни апетиту, які переважно полягали у посиленні апетиту та збільшенні маси тіла.

#### Розлади з боку органів слуху і рівноваги.

- У виняткових випадках повідомлялося про оборотну або необоротну втрату слуху.

#### Розлади з боку травного тракту.

- На початку лікування у деяких осіб можуть мати місце розлади з боку травного тракту (нудота, блювання, біль у ділянці шлунка, діарея), що, як правило, зникають через кілька днів без припинення лікування.
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки розвитку панкреатиту, при яких вимагається зміна препарату. Наслідки іноді можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»).
- Анорексія, закрепи, гіперсалівація.

#### Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів.

- У виняткових випадках повідомлялося про ураження нирок.
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки енурезу і нетримання сечі.
- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки оборотного синдрому Фанконі, але механізм виникнення досі невідомий.

#### Розлади з боку шкіри і підшкірної клітковини.

- Порфірія, гірсутизм, акне.
- Повідомлялося про тимчасове і/або дозозалежне випадання волосся.
- Спостерігалися такі шкірні реакції як екзантематозні висипання. Повідомлялося також про окремі випадки розвитку синдрому Лайєлла, синдрому Стівенса-Джонсона і багатформної еритеми. Можливі алергічні реакції, включаючи висип, реакції гіперчутливості. Медикаментозне висипання з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром).

#### Судинні розлади

- Васкуліт.

#### Метаболічні та аліментарні розлади.

*Гіперамоніємія* (клінічні прояви: нудота, атаксія, неврологічні симптоми, набряки).

- Часто спостерігаються випадки ізольованої і помірної гіперамоніємії без змін з боку показників функції печінки, особливо при терапії кількома лікарськими засобами, і це не має призводити до припинення лікування.

Однак також повідомлялося про випадки гіперамоніємії, що супроводжувалася неврологічними симптомами (що навіть можуть прогресувати до розвитку коми), які вимагають проведення додаткових аналізів (див. розділ «Особливості застосування»).

- Дуже рідкісні випадки гіпонатріємії.
- Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).
- Дефіцит карнітину (прояви – втомлюваність, астенія, міалгія).

#### Загальні розлади і реакції у місці введення.

- Спостерігалися випадки збільшення маси тіла. Збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку синдрому полікістозу яєчників, тому масу тіла пацієнтів слід ретельно моніторувати (див. розділ «Особливості застосування»).

- Повідомлялося про дуже рідкісні випадки появи периферичних набряків (нетяжких).

#### Розлади з боку імунної системи.

- Ангіоневротичний набряк, синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозинофілією і системними проявами [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom]) або синдром підвищеної чутливості до лікарського засобу.

- Системний червоний вовчак.

#### Гепатобіліарні розлади.

- Захворювання печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз.

- Повідомлялося також про випадки аменореї і порушення менструального циклу.

- Безпліддя у чоловіків. Гнекомастія, дисменорея, збільшення рівня тестостерону, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ).

#### Психічні розлади.

- Депресія.

#### З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи.

### ***Передозування.***

Клінічна картина передозування може бути різноманітною, від помірно тяжких симптомів (сонливість, седативний ефект тощо) до тяжкого отруєння. Збільшення рівня концентрації препарату у плазмі крові у 5-6 разів вище терапевтичного рівня може проявлятися симптоматикою, такою як нудота, блювання, запаморочення. У дітей найпоширенішим симптомом при помірно тяжкому передозуванні є сонливість. Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибокащо супроводжується гіпотонією м'язів, гіпореклексією, міозом, пригніченням дихання та вищими метаболічного ацидозу.

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

Невідкладна допомога в умовах стаціонару має включати промивання шлунка, якщо є показання, підтримання ефективного діурезу, ретельний нагляд за станом серцево-судинної та дихальної системи. У дуже серйозних випадках проводять діаліз. Для відновлення свідомості ефективним є застосування внутрішньовенно налоксону.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий, однак описані кілька випадків передозування з летальним наслідком.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Даний препарат протипоказаний жінкам у період вагітності або її планування, окрім випадків, коли препарат призначений лікарем (наприклад у ситуаціях, коли інші лікарські засоби виявилися неефективними). Жінкам репродуктивного віку слід користуватися контрацептивами у період терапії.

З досвіду лікування вальпроатом матерів, які страждають на епілепсію, потенційними є такі ризики:

*Ризики, пов'язані з епілепсією та з застосуванням протисудомних препаратів.*

При застосуванні протиепілептичних препаратів жінкам, хворим на епілепсію, загальна частота народження ними дітей із фізичними вадами спостерігалась у 2-3 рази більше, ніж серед загальної популяції (близько 3 %). Незважаючи на те, що збільшення кількості дітей з уродженими вадами спостерігалось при застосуванні комбінованої терапії, формально не була встановлена причина тератогенного ефекту лікування. Найчастіше спостерігалися такі вади як заяча губа та пороки серця. Епідеміологічні дослідження показали, що застосування вальпроату у період вагітності викликає ризик затримки розвитку плода. Безліч факторів, у тому числі й епілептичний синдром матері, сприяють ризику, проте досі не встановлено що саме і якою мірою спричиняє подібні проблеми. Незважаючи на вищеописані ризики, протисудомне лікування не можна переривати раптово, оскільки це може викликати напади із серйозними наслідками як для матері, так і для плода.

*Ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату.*

У дітей, народжених у матерів, які під час вагітності приймали вальпроат, спостерігалася підвищена частота розвитку вроджених аномалій (у тому числі дисморфія обличчя, анаспадія, а також будь-які інші вроджені аномалії, особливо кінцівок). Застосування вальпроату може спричинити дефектинервової трубки, такі як мієломенінгоцеле та щілина хребта. Частота подібних ускладнень становить 1-2 %.

*Висновки з урахуванням вищеописаних даних.*

Жінкам, які проходять лікування протиепілептичними препаратами, при плануванні вагітності необхідно переглянути подальше лікування. Жінок репродуктивного віку слід проінформувати про ризики та переваги продовження лікування у період вагітності.

Додатковий прийом фолієвої кислоти перед початком вагітності знижує частоту виникнення дефектів нервової трубки у дітей, народжених жінками групи ризику. Хоча прямі докази такого ефекту не були виявлені у жінок, які приймають протиепілептичні препарати, вагітним жінкам рекомендовано розпочати прийом фолієвої кислоти (5 мг) після припинення користування контрацептивами.

Виходячи з вищенаведеного, при лікуванні вагітних жінок протиепілептичними препаратами варто надавати перевагу монотерапії. Дозування необхідно встановити до зачаття, при цьому оптимальним є використання найнижчої ефективної дози у кілька прийомів, оскільки аномальні результати перебігу вагітності, як правило, пов'язані з прийомом завищеної загальної добової чи індивідуальної дози. Частота розвитку дефектів нервової трубки зростає при збільшенні дози препарату, особливо при вживанні більше 1000 мг на добу.

Для запобігання утворення надмірно високої концентрації препарату у плазмі крові зазвичай застосовують монотерапію мінімальною ефективною дозою, розподіленою на кілька прийомів протягом доби чи використання форм препарату пролонгованого вивільнення. Вагітним жінкам не слід припиняти лікування препаратом, якщо терапія виявилася ефективною. Також спеціаліст з пренатальної діагностики має уважно слідкувати за можливою появою перших ознак виникнення дефектів невральної трубки плода або будь-яких інших вад. Під час вагітності жінці необхідно проходити ретельні ультразвукові та інші дослідження.

*Маніакальні епізоди біполярних розладів.*

Препарат не слід застосовувати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку (застосовувати, якщо необхідно, наприклад у ситуаціях, коли інші методи лікування неефективні або не переносяться). Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективну контрацепцію під час лікування.

*Ризики у новонароджених.*

Досліджені дуже рідкісні випадки розвитку геморагічного синдрому у новонароджених, матері яких лікувалися вальпроатом у період вагітності, пов'язаного із гіпофібриногенемією. Також є ризик розвитку афібріногенемії, що може призвести до летального наслідку. Ці ефекти, можливо пов'язані зі зменшенням рівня факторів згортання крові. Тим не менш цей синдром слід відрізняти від ефекту зниження рівня факторів вітаміну К, індукованих фенобарбіталом та інших ферментовмісними протиепілептичними препаратами.

Виходячи з вищезазначеного, у новонароджених необхідно регулярно проводити аналіз на кількість тромбоцитів, рівень фібриногену у плазмі крові, а також на фактори згортання крові.

*Годування груддю.*

При лікуванні вальпроатом немає протипоказань до грудного годування, адже у грудному молоці міститься дуже низька концентрація препарату (1 %-10 %), що не має клінічного ефекту.

*Діти.*

Препарат призначають дітям з масою тіла більше 7 кг.

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

Для дітей Конвулекс є препаратом вибору, коли потенційна користь перевищує ризик ускладнень.

Конвулекс слід застосовувати з обережністю, тільки після виваженого рішення щодо застосування та переваг користі над ризиками ускладнень, переважно у монотерапії.

Для дітей слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

## ***Особливості застосування.***

### ***Застереження.***

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 випадку застосування Конвулексу – це насамперед стосується внесення змін у схему комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або препаратами 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 ж трансформації, щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти (наприклад дивальпроат, вальпролід).

### ***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 застосуванні Конвулексу у 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 астенія, анорексія, підвищена 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 проінформувати 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, зокрема рівень протромбіну. При виявленні занадто низького рівня протромбіну, особливо якщо це супроводжується змінами в інших лабораторних показниках (значне зниження рівня фібриногену та факторів згортання крові, підвищення рівня білірубіну та рівнів трансаміназ див. розділ «Особливості застосування») лікування вальпроатом слід припинити. Як застережний захід 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 мали летальний наслідок. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Групу особливого ризику становлять діти молодшого віку.

Панкреатит 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 летальних випадків значно зростає. У випадку появи гострого болю в животі або таких ознак з боку шлунково-кишкового тракту як нудота, блювання і/або втрата апетиту слід зважити можливість розвитку панкреатиту. Для пацієнтів з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози показана відміна препарату, необхідно вживати належні альтернативні терапевтичні заходи.

### Жінки репродуктивного віку.

Цей лікарський засіб не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, якщо у цьому немає нагальної потреби (тобто у ситуаціях, коли інші засоби неефективні або не переносяться). Цю оцінку слід проводити до першого призначення Конвулексу або тоді, коли жінка репродуктивного віку, яка проходить лікування із застосуванням Конвулексу, планує завагітніти. Під час лікування жінки репродуктивного віку мають вживати ефективні заходи контрацепції.

### Ризик суїциду.

Повідомлялося про схильність до суїциду і суїцидальну поведінку у пацієнтів, які проходили лікування із застосуванням протиепілептичних засобів за кількома показаннями. Мета-аналіз даних, отриманих у результаті рандомізованих контрольованих із застосуванням плацебо випробувань протиепілептичних засобів, також показав незначне підвищення ризику схильності до суїциду і суїцидальної поведінки. Причини цього ризику невідомі, а доступні дані не дають можливості виключити підвищення ризику через присутність натрію вальпроату.

Таким чином, пацієнти мають проходити ретельний моніторинг щодо будь-яких ознак схильності до суїциду і суїцидальної поведінки, а також слід враховувати можливість належного лікування. Пацієнтам (і їхнім медичним кураторам) слід рекомендувати консультуватися з медичними працівниками у випадках виявлення ознак схильності до суїциду або суїцидальної поведінки.

### Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Не рекомендується застосовувати цей лікарський засіб разом з ламотриджином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»).

Одночасно застосовувати Конвулекс та карбапенемові засоби не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій»).

### 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 терапії цим препаратом, особливо на початку лікування, як і при терапії іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів.

У цьому випадку рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначити рівень протромбіну), можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

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

Перед початком терапії або хірургічним втручанням, а також у випадку появи спонтаннихематом чи кровотеч рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи визначення кількості тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

Дітям слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпросевої кислоти у плазмі крові у пацієнтів з нирковою недостатністю та відповідно зменшити дозу препарату.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із дефіцитом ензимів циклі сечовини.

У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою.

У дітей із нез'ясованими симптомами з боку печінки та травного тракту (анорексія, блювання, випадки цитолізу), летаргією або комою в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, з випадками летальних наслідків немовлят або дітей у сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на моніємію натще та після прийому їжі.

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.

Розпочинаючи лікування, необхідно переконатися у відсутності вагітності у жінок репродуктивного віку, а також у тому, що вони користувалися ефективними засобами контрацепції перед початком лікування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Під час лікування вальпроатом вживати алкогольні напої не рекомендується.

*Збільшення ваги:* Конвулекс нерідко викликає помітне збільшення ваги. На початку терапії лікар мусить попередити пацієнта про цей ризик та визначити відповідні стратегії для мінімізації збільшення ваги.

*Цукровий діабет:* Конвулекс виводиться з організму переважно через нирки у формі кетонів, що може дати хибно-позитивний діагноз при аналізі сечі на можливий діабет.

*Системний червоний вовчак:* Конвулекс може, хоч і рідко, індукувати розвиток системного вовчака або посилювати вже існуюче захворювання.

*Гіперамоніємія:* при підозрі на ферментативну недостатність циклу сечовини перед застосуванням препарату потрібно провести ряд метаболічних тестів для запобігання гіпераммоніємії, викликаній вальпроатом.

*Тиреоїдні гормони:* залежно від концентрації у плазмі крові, вальпроат може заміщувати тиреоїдні гормони з сайтів зв'язування плазматичних білків та підвищувати метаболізм цих гормонів, що може спричинити хибно-позитивний діагноз гіпотиреозу.

*Гематологічні застереження:* перед початком терапії, а також перед хірургічними операціями необхідно провести необхідні гематологічні тести (коагулограма, тромбіновий час, тощо) для попередження потенціальних ускладнень при кровотечах. Пацієнтам, які мали пошкодження кісткового мозку, слід перебувати під медичним наглядом.

*Симптоматика гепатотоксичності.*

На ранніх стадіях печінкової недостатності для встановлення точного діагнозу варто більше зважувати на клінічні симптоми, ніж на лабораторні тести. Тяжким хворобам печінки можуть передувати неспецифічні симптоми, як наприклад: раптові приступи, втрата контролю над судомами, нездужання, слабкість, летаргія, анорексія, набряки, блювання, болі у животі, сонливість, жовтяниця. При таких симптомах необхідне повне припинення прийому препарату. Пацієнтам слід одразу сповіщати лікаря про появу будь-якого з цих симптомів. До цього часу не встановлений конкретний метод дослідження, але найточніші результати дають тести, що відображають катаболізм білків, наприклад такі як тест на протромбіновий час. При порушеннях роботи печінки паралельний прийом препаратів на основі саліцилатів необхідно припинити, оскільки вони приймають участь у тому ж метаболічному шляху, що й вальпроат, і тому збільшують ризик печінкової недостатності.

*Застосування при маніакальних епізодах біполярних розладах.*

Якщо препарати літійу протипоказані, то застосовувати Конвулекс.

### ***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.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування з препаратами, що можуть спричинити судоми або знижувати судомний поріг, має бути протипоказане. До таких препаратів належить більшість антидепресантів (іміпраміни, селективні інгібітори захоплення серотоніну), нейролептики (фенотіазини та бутирофенони), мефлохін, хлорохін, бупропріон, трамадол.



При одночасному застосуванні вальпроату з бензодіазепінами, інгібіторами MAO, барбітуратами та нейролептиками, інгібіторами моноамінооксидази та антидепресантами посилюється психотропний ефект препаратів.

*Алкоголь.* Вальпроат може підсилювати дію алкоголю.

*Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»).*

*З мефлохіном та хлороквіном:* ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та конвульсантним ефектом.

*Звіробій звичайний:* ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

*Комбінації, що не рекомендуються (див. розділ «Особливості застосування»).*

*З ламотриджіном:* Конвулекс послаблює метаболізм ламотриджину і майже вдвічі збільшує середній період напіввиведення ламотриджину. Ця взаємодія може призводити до посилення токсичної дії ламотриджину, зокрема до виникнення тяжких шкірних реакцій.

Таким чином, рекомендується здійснювати клінічний моніторинг, а також у разі потреби необхідно коригувати дози (зменшувати дозу ламотриджину).

*З карбапенемовими засобами (паніпенем, меропенем, іміпенем):*повідомлялося про зменшення рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові, при одночасному застосовуванні жарбапенемовими засобами, у результаті чого рівні вальпроєвої кислоти протягом двох діб зменшуються на 60 %-100 %, що іноді супроводжується судомою. У зв'язку зі швидким виникненням і зменшенням рівня вальпроєвої кислоти, слід уникати одночасне застосування з карбапенемовими засобами стабілізованим пацієнтам, які приймають вальпроєву кислоту (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо лікування цими антибіотиками уникнути неможливо, то необхідно здійснювати ретельний моніторинг рівня Конвулексу в крові.

*Комбінації, що потребують особливих застережень при застосуванні.*

*З азтреонамом:* ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідний клінічний нагляд 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 у плазмі крові, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічний нагляд за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну у плазмі крові та корекція їхнього дозування.

*З фелбаматом:* з іншого боку, поєднання фелбамату і вальпроату зменшує показник виведення вальпроєвої кислоти на 22 %-50 %, і тому збільшує концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Вальпроєва кислота може зменшувати середній показник виведення фелбамату майже на 16 %.

Рекомендується клінічний нагляд за станом хворого, визначення концентрації фелбамату у плазмі крові та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни.

*З фенобарбіталом (та як екстраполяція з примідонем):* підвищення концентрації фенобарбіталу у плазмі крові з ознаками передозування у зв'язку з пригніченням печінкового метаболізму, яке найчастіше спостерігається у дітей. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через збільшення її метаболізму у печінці під дією фенобарбіталу або примідону. Рекомендується клінічний нагляд за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу або примідону з появою ознак седації; зокрема визначення рівнів обох протиепілептичних препаратів у крові.

*З фенітоїном (та як екстраполяція фосфенітоїну):* зміна концентрації фенітоїну у плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну.

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

З топірамамом: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти при одночасному застосуванні з топірамамом. Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у випадку появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

З рифампіцином: ризик судом у зв'язку з прискоренням печінкового метаболізму вальпроату рифампіцином. Клінічний і лабораторний моніторинг, а також, можливо, коригування дози протисудомного засобу протягом лікування рифампіцином і після його припинення.

З зидовудином: ризик посилення побічних дій зидовудину, зокрема гематологічних ефектів у зв'язку зі сповільненням його метаболізму вальпроєвою кислотою. Регулярний клінічний і лабораторний моніторинг. Для перевірки на предмет анемії протягом перших двох місяців застосування цієї комбінації слід перевіряти рівень показників крові.

*Холістерамін* може знижувати рівень засвоєння вальпроєвої кислоти.

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 види взаємодій.

Протиепілептичні препарати з пригнічувальними ферментативними ефектами (включаючи фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін) знижують сироваткову концентрацію вальпроєвої кислоти. Дози слід відкорегувати на основі клінічного ефекту та рівнів у крові у випадку комбінованої терапії.

Вальпроат значною мірою не підвищує активність печінкових ферментів, тому дія препарату не впливає на ефективність оральних контрацептивів.

З циметидином та еритроміцином: підвищення сироваткових рівнів вальпроату як результат сповільнення печінкового метаболізму при одночасному застосуванні з циметидином та еритроміцином.

З аспірином: у випадку супутнього застосування вальпроату та агентів з високим рівнем зв'язування з протеїнами плазми крові (аспірин) може виникнути підвищення вільного сироваткового рівня вальпроєвої кислоти.

Сумісне застосування з флуоксетином також призводить до підвищення рівня вальпроєвої кислоти, однак відомі випадки її зниження.

Сумісне застосування натрію вальпроату з зантикоагулянтами або ацетилсаліциловою кислотою призводить до розвитку ускладнень, пов'язаних із кровотечами. Протягом сумісного застосування препаратів слід перевіряти параметри коагуляції.

Темозоломід

Сумісний прийом темозоломідів та вальпроату може викликати невелике зменшення кліренсу темозоломідів, що не є клінічно значущим.

З літієм: Конвулекс не впливає на рівні літію у плазмі крові.

З пероральними контрацептивами: вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

## **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 швидконовлюється. 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 понад 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 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 P450.

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

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

Конвулекс 150 – м'яка желатинова капсула овальної форми, темно-вишневого кольору з/без напису «150»;

Конвулекс 300 – м'яка желатинова капсула овальної форми, темно-вишневого кольору з/без напису «300»;

Конвулекс 500 – м'яка желатинова капсула продовгуватої форми, темно-вишневого кольору з/без напису «500».

**Термін придатності.** 5 років.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Упаковка.**

Конвулекс 150 мг – по 10 капсул у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці;

Конвулекс 150 мг – по 20 капсул у блістері, по 5 блістерів у картонній упаковці;

Конвулекс 300 мг – по 20 капсул у блістері, по 5 блістерів у картонній упаковці;

Конвулекс 500 мг – по 10 капсул у блістері, по 10 блістерів у картонній упаковці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Г.Л. Фарма ГмбХ/G.L. Pharma GmbH

**Місцезнаходження.**

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

Індастріштрассе 1, 8502 Ланах, Австрія/Industriestrasse1, 8502 Lannach Austria

Арнетгассе 3, А-1160 Відень, Австрія/Arnettgasse3, A-1160 Vienna Austria