ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Конвулекс ®

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Конвулекс®
Международное непатентованное название (МНН): вальпроевая кислота
Лекарственная форма: Капсулы кишечнорастворимые

Состав: Одна капсула содержит: *действующее вещество:* вальпроевая кислота 150 мг, 300 мг, 500 мг; *вспомогательные вещества: состав тела капсулы:* *карион 83 (сухое вещество), глицерол 85 %, желатин, титана диоксид, краситель железа оксид красный, хлористоводородная кислота 25 %; *кишечнорастворимая оболочка капсулы*: **метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) дисперсия 30 % сухая, триэтилцитрат, макрогол 6000, глицерилмоностеарат 45-55 тип II; *состав чернил маркировки капсулы*: шеллак 47,5 %, титана диоксид, краситель оксид железа черный, бутанол, вода, пропиленгликоль, этанол денатурированный (спирт метилированный), изопропанол

* Карион 83 состоит из: 2-4 % маннитол, 27-35 % сорбитол, 61-71 % крахмал гидрогенизированный.
** Содержит так же 0,7 % натрия лаурилсульфата, соответствует 0,12 мг/капсула или 0,04 % в/в от массы капсулы и 2,3 % полисорбата 80 соответствует 0,4 мг/капсула или 0,14 % в/в от массы капсулы.

Описание Мягкие желатиновые капсулы розового цвета, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Содержимое капсул – бесцветная или бесцветная со слегка желтоватым оттенком жидкость, со слабым характерным запахом.
На поверхности капсулы серыми чернилами нанесена следующая маркировка: капсулы 150 мг: «150»; капсулы 300 мг «300»; капсулы 500 мг: «500».

Фармакотерапевтическая группа: Противоэпилептическое средство.
Код АТХ: N03AG01

Фармакологическое действие КОНВУЛЕКС® – противоэпилептическое средство, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия обусловлен преимущественно повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) вследствие ингибирования фермента ГАМК-трансферазы. ГАМК снижает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. Кроме того, в механизме действия препарата существенная роль принадлежит воздействию вальпроевой кислоты на рецепторы ГАМК А (активации ГАМК-эргической передачи), а также влиянию на потенциалзависимые натриевые

каналы. По другой гипотезе, действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект ГАМК. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями проводимости для ионов калия. Улучшает психическое состояние и настроение больных, обладает антиаритмической активностью.

Фармакокинетика

Вальпроевая кислота практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, биодоступность при приеме внутрь составляет 100%. Прием пищи не снижает скорость абсорбции. Максимальный уровень концентрации в плазме отмечается через 2-3 ч после приема капсул. Равновесная концентрация достигается на 2-4 день лечения, в зависимости от интервалов между приемами. Терапевтическая концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови колеблется в пределах 50-150 мг/л. Связь с белками плазмы - 90-95% при концентрации в плазме крови до 50 мг/л и на 80-85% при концентрации 50-100 мг/л. При уремии, гипопротеинемии и циррозе печени связывание с белками плазмы снижено.

Концентрация в спинномозговой жидкости коррелирует с величиной не связанной с белками плазмы фракции вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический барьер, выделяется с грудным молоком. Концентрация в грудном молоке составляет 1-10% концентрации в плазме крови матери. Вальпроевая кислота подвергается глюкуронированию и окислению в печени, метаболиты и неизмененная вальпроевая кислота (1-3% от дозы) выводятся почками, небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом. Период полувыведения (T1/2) вальпроевой кислоты составляет у здоровых добровольцев и при монотерапии от 8 до 20 ч, при сочетании с индукторами микросомальных ферментов печени, участвующие в метаболизме вальпроевой кислоты, T1/2 может составлять 6-8 ч, у больных с нарушением функции печени и пожилых больных и детей до 18 месяцев может быть значительно длительнее.

Показания к применению

Эпилепсия различной этиологии – идиопатическая, криптогенная и симптоматическая.

Генерализованные эпилептические припадки у взрослых и детей: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические.

Парциальные эпилептические припадки у взрослых и детей: с вторичной генерализацией или без нее.

Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто)

Поведенческие расстройства, обусловленные эпилепсией

Фебрильные судороги у детей, детский тик

Лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

57112

Противопоказания
Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте и ее солям или компонентам препарата;
Печеночная недостаточность;
Острый и хронический гепатит;
Нарушения функции поджелудочной железы;
Порфирия;
Геморрагический диатез;
Выраженная тромбоцитопения;
Нарушения обмена мочевины (в т.ч. в семейном анамнезе);
Комбинация с мефлохином, зверобоем продырявленным, ламотриджином;
Период лактации;
Детский возраст (до трех лет).
С осторожностью
Назначение КОНВУЛЕКСА® следующим категориям больных:
- с анамнестическими данными о заболеваниях печени и поджелудочной железы (в т.ч. в семейном анамнезе);
- с угнетением костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- с почечной недостаточностью;
- с врожденными ферментопатиями;
- детям с умственной отсталостью;
- с органическими заболеваниями головного мозга;
- при гипопротеинемии;
- беременность (особенно I триместр)

Применение при беременности Во время лечения следует предохраняться от беременности. В экспериментах на животных выявлено тератогенное действие вальпроевой кислоты. Частота развития дефектов нервной трубки у детей, рожденных женщинами, принимавшими вальпроаты в первом триместре беременности, составляет 1-2%. Целесообразно в связи с этим применение препаратов фолиевой кислоты. В первом триместре беременности не следует начинать лечения КОНВУЛЕКСОМ®. Если беременная уже получает препарат, то в связи с риском учащения припадков лечение прерывать не следует. Препарат следует применять в наименьших эффективных дозах, избегая сочетания с другими противосудорожными средствами и, по возможности, регулярно контролируя концентрацию вальпроевой кислоты в плазме.

Способ применения и дозы КОНВУЛЕКС® принимают внутрь, не разжевывая, 2 – 3 раза в день, во время или сразу после еды, с небольшим количеством воды.
Взрослые: начальная суточная доза составляет 600 мг, с постепенным

57112

увеличением дозы на 150-250 мг каждые три дня до достижения клинического эффекта (исчезновения припадков).
Начальная доза при монотерапии - 5-15 мг/кг/сут, затем эту дозу постепенно повышают на 5-10 мг/кг/нед.
Рекомендованная суточная доза - около 1000-2000 мг в сутки, т.е. 20-25 мг/кг, при необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 2500 мг в сутки (30 мг/кг массы тела).
Максимальная доза 30 мг/кг/сут (у пациентов с ускоренным метаболизмом вальпроевой кислоты, выявленным при контроле за концентрацией препарата в плазме крови, максимальная доза может быть увеличена до 60 мг/кг/сут).
При комбинированной терапии – 10-30 мг/кг/сут с последующим повышением дозы на 5-10 мг/кг/нед.
Дети с массой тела более 25 кг: начальная суточная доза составляет 300 мг (5-15 мг/кг/сут), с постепенным увеличением дозы (на 5-10 мг/кг/нед) до достижения клинического эффекта (исчезновения судорожных припадков), что обычно составляет 1000-1500 мг в сутки (20-30 мг/кг/сут). Максимальная доза 30 мг/кг/сут (у пациентов с ускоренным метаболизмом вальпроевой кислоты, выявленным при контроле за концентрацией препарата в плазме крови, максимальная доза может быть увеличена до 60 мг/кг/сут).
Дети с массой тела 7,5-25 кг: средняя суточная доза при монотерапии – 15-45 мг/кг, максимальная – 50 мг/кг. При комбинированной терапии – 30-100 мг/кг/сут.
Средние суточные дозы:

Масса пациента, кг	Доза, мг/сутки	Количество капсул 150 мг	Количество капсул 300 мг	Количество капсул 500 мг
7,5 – 14	150-450	1-3		
14 – 21	300-600	2-4	1-2	
21 -32	600-900	4-6	2-3	
32 -50	900-1500		3-5	2-3
50 -90	1500-2500			3-5

Пожилой возраст: хотя фармакокинетика вальпроевой кислоты в пожилом возрасте может иметь свои особенности, это имеет ограниченное клиническое значение, и дозу следует определять по клиническому эффекту. Вследствие уменьшения связывания с сывороточным альбумином доля несвязанного препарата в плазме увеличивается. Это обусловливает целесообразность более тщательного подбора дозы препарата у пожилых, с возможным применением меньших доз препарата.
Больные с почечной недостаточностью: может оказаться необходимым снизить дозу препарата. Дозу следует подбирать по мониторингу клинического

57112

состояния, поскольку показатели концентрации в плазме могут оказаться недостаточно информативными.

Побочные эффекты В целом, КОНВУЛЕКС® хорошо переносится больными. Побочные эффекты возможны в основном при концентрации препарата в плазме выше 100 мг/л или при комбинированной терапии.

Желудочно-кишечный тракт: тошнота, рвота, гастралгия, снижение или повышение аппетита, диарея, гепатит; запор, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 нед).

Центральная нервная система: тремор, изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперактивное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, энцефалопатия, дизартрия, энурез, ступор, нарушение сознания, кома.

Со стороны органов чувств: диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: анемия, лейкопения; тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов приводящие к развитию гипокоагуляции (сопровождающееся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоподтеками, гематомами, кровоточивостью).

Со стороны обмена веществ: снижение или увеличение массы тела.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, гипераммониемия; гипербилирубинемия, гиперглицинемия, незначительное повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогиназы (дозозависимое).

Со стороны эндокринной системы: дисменорея, вторичная аменорея, увеличение грудных желез, галакторея.

Прочие: периферические отеки, выпадение волос (как правило, восстанавливается после отмены препарата).

Передозировка Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, диарея, нарушение функции дыхания, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, кома. Лечение: промывание желудка (не позже 10-12 ч), прием активированного угля, гемодиализ, форсированный диурез, поддержание жизненно важных функций.

Взаимодействие

Противопоказанные сочетания:

- **мефлохин** – риск эпилептических припадков вследствие усиления

метаболизма вальпроевой кислоты и снижения ее концентрации в плазме и, с другой стороны, конвульсантного эффекта мефлохина;

- **зверобой продырявленный** – риск снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

Нерекомендуемые сочетания:

- **ламотриджин** – повышенный риск тяжелых кожных реакций (токсический эпидермальный некролиз). Вальпроевая кислота ингибирует микросомальные ферменты печени, обеспечивающие метаболизм ламотриджина, что замедляет его T1/2 до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч у детей и повышает концентрацию в плазме крови. Если комбинация необходима, требуется тщательный клинический и лабораторный контроль.

Сочетания, требующие особых предосторожностей:

- **карбамазепин** – вальпроевая кислота повышает концентрацию активного метаболита карбамазепина в плазме до признаков передозировки. Кроме того, карбамазепин усиливает печеночный метаболизм вальпроевой кислоты и снижает ее концентрацию. Эти обстоятельства требуют внимания врача и определения концентраций препаратов в плазме и возможного пересмотра их дозировок;
- **фенобарбитал, примидон** – вальпроевая кислота повышает концентрацию фенобарбитала или примидона в плазме до признаков передозировки, чаще у детей. В свою очередь, фенобарбитал или примидон усиливают печеночный метаболизм вальпроевой кислоты и снижает ее концентрацию. Рекомендуется клиническое наблюдение в течение первых 2 недель комбинированного лечения с немедленным уменьшении дозы фенобарбитала или примидона при появлении признаков седации, определение уровня антиконвульсантов в крови;
- **фенитоин** – возможны изменения концентрации фенитоина в плазме, фенитоин усиливает печеночный метаболизм вальпроевой кислоты и снижает ее концентрацию. Рекомендуется клиническое наблюдение, определение уровня антиконвульсантов в крови, изменение дозировок при необходимости;
- **клоназепам** – добавление вальпроевой кислоты к клоназепаму в единичных случаях может приводить к усилению выраженности абсансного статуса;
- **этосуксимид** – вальпроевая кислота может как повышать, так и снижать концентрацию этосуксимида в сыворотке крови вследствие изменения его метаболизма. Рекомендуется клиническое наблюдение, определение уровня антиконвульсантов в крови, изменение дозировок при необходимости;
- **топирамат** – повышается риск развития гипераммониемии и энцефалопатии;
- **фелбамат** – повышение концентрации вальпроевой кислоты в плазме на 35-50%, с опасностью передозировки. Рекомендуется клиническое наблюдение, определение уровня вальпроевой кислоты в крови, изменение дозировки вальпроевой кислоты при сочетании с фелбаматом и после его отмены;
- **нейролептики, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), антидепрессанты,**

бензодиазепины – нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, снижающие порог судорожной готовности, уменьшают эффективность препарата. В свою очередь, вальпроевая кислота потенцирует действие данных психотропных препаратов, а также бензодиазепинов;

- **циметидин, эритромицин** – подавляют печеночный метаболизм вальпроевой кислоты и повышают ее концентрацию в плазме;
- **зидовудин** – вальпроевая кислота увеличивает концентрацию зидовудина в плазме, что ведет к повышению его токсичности;
- **карбапенемы, монобактамы** – меропенем, панипенем, а также азреонам и имипенем снижают концентрацию вальпроевой кислоты в плазме, что может привести к снижению противосудорожного эффекта.

Сочетания, которые следует принимать во внимание:

- **ацетилсалициловая кислота** – усиление эффектов вальпроевой кислоты вследствие вытеснения ее из связи с белками плазмы. Вальпроевая кислота усиливает эффект ацетилсалициловой кислоты;
- **непрямые антикоагулянты** – вальпроевая кислота усиливает эффект непрямых антикоагулянтов, необходим тщательный контроль протромбинового индекса при совместном назначении с витамин К-зависимыми антикоагулянтами;
- **нимодипин** – усиление гипотензивного эффекта нимодипина вследствие повышения его концентрации в плазме из-за подавления его метаболизма вальпроевой кислотой;
- **миелотоксичные лекарственные средства** – повышение риска угнетения костномозгового кроветворения;
- **этанол и гепатотоксичные лекарственные средства** – увеличивают вероятность развития поражений печени.

Прочие сочетания:

- **пероральные контроцептивы** – вальпроевая кислота не вызывает индукции микросомальных ферментов печени и не снижает эффективности гормональных пероральных противозачаточных средств.

Особые указания

В связи с имеющимися сообщениями о тяжелых и летальных случаях печеночной недостаточности и панкреатита при применении препаратов вальпроевой кислоты необходимо иметь в виду следующее:

- группу повышенного риска составляют младенцы и дети до 3 лет, с тяжелой эпилепсией, часто связанной с повреждением головного мозга и врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями;
- в большинстве случаев нарушения функции печени развивались в первые 6 месяцев (обычно между 2 и 12 неделями) лечения, чаще при комбинированном противоэпилептическом лечении;
- случаи панкреатита наблюдались независимо от возраста больного и

продолжительности лечения, хотя риск развития панкреатита снижался с возрастом больного;
- недостаточность функции печени при панкреатите повышает риск летального исхода;
- ранняя диагностика (до иктерической стадии) базируется в основном на клиническом наблюдении – выявлении ранних симптомов, таких как астения, анорексия, крайняя усталость, сонливость, иногда сопровождающихся рвотой и болями в животе; при этом может отмечаться рецидив эпилептических припадков на фоне неизменной противоэпилептической терапии.
В таких случаях следует немедленно обратиться к врачу для клинического обследования и анализа функции печени.
Во время лечения, в особенности в первые 6 месяцев, необходимо периодически проверять функцию печени - активность "печеночных" трансаминаз, уровень протромбина, фибриногена, факторов свертывания, концентрацию билирубина, а также активность амилазы (каждые 3 мес, особенно при комбинации с другими противоэпилептическими средствами) и картину периферической крови, в частности, тромбоциты крови.
Пациентам, которые получают др. противоэпилептические средства, перевод на прием вальпроевой кислотой следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 нед, после чего возможна постепенная отмена др. противоэпилептических средств. У пациентов, не получавших лечения др. противоэпилептическими средствами, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 нед.
Риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии, а также у детей.
Не допускается прием напитков, содержащих этанол.
Перед хирургическим вмешательством необходим общий анализ крови (в т.ч. числа тромбоцитов), определение времени кровотечения, показателей коагулограммы.
При возникновении на фоне лечения симптоматики "острого" живота до начала оперативного вмешательства рекомендуется определить активность амилазы в крови для исключения острого панкреатита.
Во время лечения следует учитывать возможное искажение результатов анализов мочи при сахарном диабете (вследствие повышения содержания кетоновых тел), показателей функции щитовидной железы. При развитии любых острых серьезных побочных эффектов необходимо немедленно обсудить с врачом целесообразность продолжения или прекращения лечения.
Для снижения риска развития диспепсических расстройств возможен прием спазмолитиков и обволакивающих средств.
Резкое прекращение приема КОНВУЛЕКСА® может привести к учащению эпилептических припадков.

57112

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска Капсулы кишечнорастворимые 150 мг, 300 мг, 500 мг
Капсулы 150 мг: По 10 или 20 капсул в блистер из ПВХ/Al или ПВХ/ПВДХ/Al. По 10 блистеров по 10 капсул или по 5 блистеров по 20 капсул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
Капсулы 300 мг: По 20 капсул в блистер из ПВХ/Al или ПВХ/ПВДХ/Al. По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
Капсулы по 500 мг: По 10 капсул в блистер из ПВХ/Al или ПВХ/ПВДХ/Al. По 3 или по 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности 5 лет.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения При температуре не выше 30 °С
Хранить в недоступном для детей месте!

Отпуск из аптек По рецепту врача.

Компания держатель лицензии и осуществляющая выпускающий контроль качества: «Герот Фармацойтика ГмбХ», Австрия, А-1160 Вена, Арнетгассе 3

Производитель готовой лекарственной формы: «Р. П. Шерер ГмбХ и Ко. КГ», Гаммельсбахерштрассе 2, Д-69412 Эбербах, Германия
Компания осуществляющая фасовку и упаковку: «Г.Л.Фарма ГмбХ», Австрия, А-8502, Ланнах, Индустриштрассе, 1

Представительство фирмы «Герот Фармацойтика ГмбХ»
127521, г. Москва, ул. Октябрьская, д. 58
тел.: (495) 797-26-90, 797-26-91; факс: (495) 797-26-92

Представитель фирмы Степушина Н. Ю.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО КОМПАНИИ «ГЕРОТ ФАРМАЦОЙТИКА ГЕЗ.М.Б.Х.» (АВСТРИЯ) МОСКВА

МЗСР РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

57112