Инструкция по медицинскому применению
препарата
**Конвульсофин®**

**Регистрационный номер:**
**Торговое название:** Конвульсофин®
**Международное непатентованное название:** вальпроевая кислота
**Лекарственная форма**: таблетки
**Состав:**
*Активное вещество* - кальция вальпроата дигидрат 333 мг, что соответствует кальция вальпроата 300 мг, что соответствует вальпроевой кислоте 265,00 мг;
*Вспомогательные вещества* - крахмал картофельный, желатин, кремния диоксид, тальк, магния стеарат.
**Описание:** круглые плоские таблетки белого цвета со слабым желтоватым оттенком, со скошенными краями и с риской с одной стороны.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство.
**Код АТХ**: N03AG01

**Фармакологические свойства**
***Фармакодинамика***
Противоэпилептический препарат, оказывающий центральное миорелаксирующее и седативное действие.
Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсии. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпросевой кислоты на ГАМК-эргическую систему: повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активирует ГАМК-эргическую передачу.
***Фармакокинетика***
Абсорбция - высокая, пища незначительно снижает скорость абсорбции; биодоступность - 100%. Максимальная концентрация в плазме создается через – 3-4 часа после приема, равновесная концентрация достигается на 2-ые - 4-ые сутки после начала приема, что зависит от интервалов между приемами. Терапевтические концентрации в плазме крови колеблются в пределах 50-150 мг/л. Объем распределения – 0,2 л/кг. Связывание с белками достигает 90-95% при концентрации в плазме крови до 50 мг/л и снижается до 80-85% при концентрации 50-100 мг/л (при уремии, гипопротеинемии, циррозе связывание с белками снижено). Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10% концентрации в плазме крови матери). Содержание в спинномозговой жидкости коррелирует с величиной несвязанной с белками фракции. Метаболизируется путем глюкуронизации и окисления в печени, $T_{1/2}$ - 12-16 ч. Вальпроевая кислота (1-3%) и ее метаболиты (в виде конъюгатов, продуктов окисления, в т.ч. кето-метаболитов) выводятся почками; небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом. При сочетании с другими лекарственными средствами период полувыведения ($T_{1/2}$) может составлять 6-8 часов вследствие индукции метаболических ферментов, у больных с нарушением функции печени, пожилых больных и детей до 18 месяцев он может быть значительно продолжительнее.

**Показания к применению**
Монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- Для лечения генерализированных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические, синдром Леннокса-Гасто;
- Для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее.

**Противопоказания:**
- Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте, дивальпроату семинатрию, вальпромиду или к какому-либо из компонентов лекарственного препарата;
- Острый и хронический гепатит (в том числе в анамнезе больного или в семейном анамнезе), печеночная недостаточность;
- Комбинация с мефлохином, препаратами зверобоя, ламотриджином;
- Нарушения функции поджелудочной железы;
- Порфирия;
- Нарушения свертываемости крови, выраженная тромбоцитопения;
- Геморрагический диатез;
- Детский возраст (до 3 лет);
- Период лактации.

***С осторожностью*** - аплазия костного мозга; органические заболевания головного мозга, гипопротеинемия, заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе, почечная недостаточность, умственная отсталость у детей, врожденные ферментопатии.

**Применение при беременности**
Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может представлять угрозу жизни для матери и для плода.

***Риск, связанный с применением вальпроевой кислоты***
При применении Конвульсофина в ранний период беременности повышается риск незаращения нервной трубки у эмбриона: миеломенингоцеле, расщелина позвоночника. Описано несколько случаев лицевой дисморфии и пороков развития конечностей (в особенности, укорочения конечностей), а также пороки развития сердечно-сосудистой системы. Риск пороков развития выше при комбинированной противоэпилептической терапии, чем при монотерапии вальпроевой кислотой. В связи с этим, применение препарата при беременности может назначаться только в том случае, когда ожидаемая польза для женщины превышает возможный риск для плода. В период беременности не следует прерывать лечение вальпросвой кислотой, если оно эффективно. В таких случаях рекомендуется монотерапия в минимальной дозе, при этом суточную дозу распределяют на несколько небольших разовых доз.
В дополнение к противоэпилептической терапии могут быть добавлены препараты фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как они позволяют минимизировать риск развития пороков нервной трубки. Наряду с этим рекомендуется регулярно контролировать концентрацию лекарственного вещества в сыворотке крови. С целью ранней диагностики аномалий развития плода рекомендуется проводить ультразвуковые обследования и альфа-I-фетопротеиновый тест.

***Риск у новорожденных***
Вальпроевая кислота может вызывать геморрагический синдром у новорожденных. По-видимому, он обусловлен гипофибриногенемией. Были отмечены случаи развития афибриногенемии с летальным исходом. Возможно, это связано с дефицитом ряда факторов свертывания крови.

У новорожденного обязательно проводят определение числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и факторов свертывания крови.

***Применение в период лактации***
Экскреция вальпроевой кислоты в молоко составляет 1-10% от сывороточной концентрации препарата. Поскольку неизвестно влияние вальпроевой кислоты на организм новорожденных детей, рекомендуется прекратить вскармливание при проведении лечения данным препаратом.

**Способ применения и дозы**
Во избежание побочных эффектов лечение начинают низкими дозами препарата, затем их постепенно повышают до оптимальных для больного суточных поддерживающих доз.
При монотерапии начальная доза Конвульсофина в общем составляет 5-10 мг/кг массы тела. Через каждые 4-7 дней эту дозу увеличивают примерно на 5 мг. Средняя суточная доза для взрослых и больных пожилого и старческого возраста составляет 20 мг/кг массы тела, для подростков - 25 мг/кг массы тела и для детей - 30 мг/кг массы тела.
В некоторых случаях терапевтическое действие препарата полностью проявляется только через 4-6 недель лечения. Поэтому необходимо следить за тем, чтобы увеличение суточной дозы произошло постепенно. Если Конвульсофин назначают вместе с другими противоэпилептическими средствами или для замещения предшествующего препарата, то дозу раннее принимаемого препарата, в особенности фенобарбитала, немедленно понижают. Полный переход на лечение Конвульсофином производят медленно, постепенно понижая дозу ранее принимаемого препарата.
Обычно руководствуются следующей ориентировочной схемой применения препарата:
Детям в возрасте 3-6 лет назначают по 300-600 мг (1-2 таблетки) в сутки. Детям школьного возраста (6-14 лет) назначают по 450-1500 мг (1,5-5 таблеток) в сутки.
Подросткам старше 14 лет и взрослым назначают по 1200-2100 мг (4-7 таблеток) в сутки.
У больных с почечной недостаточностью следует учитывать повышение концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови и в соответствии с этим снижать суточную дозу Конвульсофина.
Таблетки Конвульсофина принимают во время или после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.
По указанию врача суточную дозу препарата распределяют на 2 - 4 приема в день.
Дозы и длительность применения Конвульсофина устанавливает врач индивидуально для каждого больного.

**Побочное действие**
*Со стороны ЦНС*: тремор; редко - 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, нарушение слуха.
*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, гастралгия, анорексия или повышение аппетита, диарея, гепатит;
Редко - запоры, панкреатит (возможно со смертельным исходом) в первые 6 месяцев лечения, чаще на 2-12 недели.
*Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза*: анемия, лейкопения; тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена, агрегации тромбоцитов и

свертываемости крови, сопровождающееся удлинением времени кровотечения, петехиальными кровоизлияниями, кровоподтеками, гематомами, кровоточивостью и др.
*Со стороны обмена веществ:* снижение или увеличение массы тела.
*Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, синдром Стивенса-Джонсона.
*Лабораторные показатели*: гиперкреатининемия, гипераммониемия, гиперглицинемия, гипербилирубинемия, незначительное повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое).
*Со стороны эндокринной системы:* дисменорея, вторичная аменорея, увеличение молочных желез, галакторея.
*Прочие:* периферические отеки, алопеция.

**Передозировка**
Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, диарея, нарушение функции дыхания, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, кома (на ЭЭГ увеличение медленных волн и фоновой активности).
Лечение: промывание желудка (не позже 10-12 часов после передозировки), прием активированного угля, форсированный диурез, поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
При одновременном назначении Конвульсофина с этанолом и другими препаратами, угнетающими ЦНС, возможно усиление угнетающего воздействия на ЦНС; с барбитуратами или примидоном - повышение их концентрации в плазме крови; с салицилатами - усиление эффектов Конвульсофина (вытеснение из связи с белками плазмы).
При совместном применении с фенобарбиталом, фенитоином (и, возможно, с другими противоэпилептическими средствами - производными гидантоина), карбамазепином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (ускорение метаболизма).
Сочетание с антикоагулянтами (производные кумарина и индандиона), гепарином, тромболитическими средствами и антиагрегантами (производные ацетилсалициловой кислоты и др. ингибиторы агрегации тромбоцитов) увеличивает риск развития кровотечений.
При одновременном применении с Конвульсофином в дополнение к усилению угнетающего действия на ЦНС следующие препараты могут снижать порог судорожной активности: трициклические антидепрессанты, бупропион, клозапин, галоперидол, локсапин, мапротилин, молиндон, ингибиторы моноаминооксидазы, фенотиазины, пимозид, тиоксантены.
Одновременный прием трициклических антидепрессантов (имипрамин) или фенитоина может вызвать генерализованные эпилептические припадки, клоназепама - абсанс.
Этанол и др. гепатотоксичные средства увеличивают вероятность поражения печени.
Усиливает эффекты, в т.ч. побочные, других противоэпилептических препаратов (фенитоин), антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, барбитуратов, ингибиторов моноаминооксидазы, тимолептиков, этанола.
Конвульсофин не вызывает индукции печеночных ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов.
Фелбамат повышает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме на 35-50% (необходима коррекция дозы).
Увеличивает период полувыведения ламотриджина до 70 часов у взрослых и до 45-55 часов у детей, ингибируя ферменты печени и вызывая замедление метаболизма ламотриджина (см. также раздел «Противопоказания»).

Снижает клиренс зидовудина на 38%, при этом период полувыведения не изменяется. Конвульсофин может так же влиять на метаболизм и связывание с белками плазмы крови других лекарственных веществ (например, кодеина). При одновременном применении с миелотоксичными препаратами повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

**Особые указания**

Резкое прекращение приема препарата может привести к учащению эпилептических приступов. Во время лечения необходимо контролировать активность "печеночных" трансаминаз, билирубина, картину периферической крови, тромбоцитов крови, состояния системы свертывания крови, амилазы (каждые 3 месяца).

Возможна комбинация с другими противоэпилептическими средствами. Пациентов, которые получают другие противоэпилептические средства, следует переводить на прием Конвульсофина постепенно, достигая клинически эффективной дозы в течение 2 недель. После этого проводят постепенную отмену других противоэпилептических средств.

У пациентов, не получающих других противоэпилептических средств, клинически эффективная доза должна быть достигнута в течение 1 недели.

Следует иметь в виду, что риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии.

У детей повышен риск развития тяжелого или угрожающего жизни гепатотоксического действия.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

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 уровень амилазы в крови для исключения острого панкреатита.

Во время лечения следует учитывать возможное искажение результатов анализов мочи при сахарном диабете (вследствие повышения содержания кето-продуктов), показателей функции щитовидной железы.

При развитии спонтанных гематом и кровотечений и возникновении таких симптомов, как выраженная слабость, летаргическое состояние, отечность, рвота и желтуха, следует немедленно прекратить применение препарата.

Диспепсические расстройства развиваются реже на фоне приема спазмолитиков и обволакивающих средств.

**Форма выпуска**

Таблетки 300 мг.

По 100 таблеток в пластиковый флакон белого цвета с пластиковой натягиваемой крышкой и контролем первого вскрытия.

По 1 флакону с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**
По рецепту.

**Производитель**
АВД.фарма ГмбХ и Ко. КГ
Вазаштрассе 50, 01445 Радебойль, Германия

**Произведено**
Менарини - Фон Хейден ГмбХ
Лейпцигер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия

или
Клоке Фарма-Сервис ГмбХ
Штрассбургер штрассе 77, 77767
Аппенвейер, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в РФ:
Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.»
117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д.61
тел.: (495) 937-2320, факс (495) 937-2321

И.О. Директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы Н.Ю. Семёнова