МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Конвульсофин®
наименование лекарственного препарата

таблетки 300 мг
лекарственная форма, дозировка

Менарини–Фон Хейден ГмбХ, Германия,

Клоке Фарма-Сервис ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 180512 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте, дивальпроату семинатрию, вальпромиду или к какому-нибудь 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; - Нарушение свертываемости крови,	**Противопоказания** Повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрию, вальпромиду и другим компонентам препарата; острый и хронический гепатит (в том числе в анамнезе пациента или в семейном анамнезе), нарушение функции печени, тяжелые поражения печени с летальным исходом у близких (кровных) родственников, которые принимали вальпроевую кислоту; нарушение функции поджелудочной железы; порфирия; тромбоцитопения; нарушение свертываемости крови; одновременное применение с мефлохином, препаратами зверобоя

Старая редакция	Новая редакция
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.	продырявленного, ламотриджином, карбапенемами; детский возраст до 6 лет. **С осторожностью** Угнетение функции костного мозга, органические заболевания головного мозга, нарушение функции почек, гипопротеинемия, при комбинированной противоэпилептической терапии (КПЭТ) у детей, у детей с задержкой умственного развития и тяжелыми формами эпилепсии, врожденные ферментопатии, системная красная волчанка.
Применение при беременности Во время беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может представлять угрозу жизни для матери и плода. ***Риск, связанный с применением вальпроевой кислоты*** При применении Конвульсофина в ранний период беременности повышается риск незаращения нервной трубки у эмбриона: миеломенингоцеле, расщелини позвоничниа. Описано несколько случаев лицевой дисморфии и пороков развития сердечно-сосудистой системы. Риск пороков развития выше при комбинированной противоэпилептической терапии, чем при монотерапии вальпроевой кислотой. В связи	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Применение вальпроевой кислоты в I и начале II триместра беременности связано с повышенным риском развития дефектов нервной трубки плода (расщелина позвоночника, миеломенингоцеле и др.) и других дефектов развития по средней линии, таких как гипоспадия у мальчиков, различные аномалии опорно-двигательного аппарата и пороки развития сердца. Общий риск возникновения врожденных пороков развития при применении вальпроевой кислоты не выше, чем при применении других противоэпилептических препаратов (ПЭП). Риск развития дефектов выше при КПЭТ, чем при монотерапии вальпроевой кислотой. Имеются сообщения о развитии двусторонней дисплазии лучевой кости у плода, лицевой

Старая редакция	Новая редакция
с этим, применение препарата при беременности назначаться только в случае, когда ожидаемая польза для женщины превышает возможный риск для плода. В период беременности не следует прерывать лечение вальпроевой 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	дисморфии в сочетании с задержкой интеллектуального развития различной степени тяжести (особенно речевого развития), дефекты развития пальцев и ногтей рук и ног. Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота проникает через плаценту. Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови плода выше, чем в плазме крови матери. В том случае, если нет возможности отменить препарат Конвульсофин® у женщин во время I триместра беременности, особенно между 20-м и 40-м днем беременности, необходимо пересмотреть план лечения препаратом. Препарат Конвульсофин® не следует применять при беременности. Применение препарата при беременности возможно только при непереносимости или невозможности применения других ПЭП. Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о необходимости использования эффективных методов контрацепции. Если женщина запланировала беременность или у нее диагностирована беременность, следует оценить соотношение ожидаемой пользы применения вальпроевой кислоты для матери и риска для плода и младенца, а также следует рассмотреть вопрос о возможности отмены препарата. Во время беременности не следует прерывать лечение препаратами, содержащими вальпроевую

Старая редакция	Новая редакция
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.	кислоту, без согласования с врачом, т.к. внезапное прекращение терапии или неконтролируемое снижение дозы препарата может вызвать эпилептические припадки, которые в свою очередь могут причинить вред матери и ее будущему ребенку. При невозможности отмены препарата необходимо принять все меры для того, чтобы минимизировать тератогенное действие вальпроевой кислоты. Рекомендуется монотерапия препаратом в минимальной эффективной дозе, при этом суточную дозу необходимо распределить на несколько приемов, поскольку развитие дефектов плода, по-видимому, связано с высокой максимальной концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови. В связи с этим при беременности следует применять вальпроевую кислоту в лекарственной форме с пролонгированным высвобождением. Кроме того, даже при применении постоянной дозы препарата, необходимо регулярно мониторировать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме из-за того, что она может изменяться во время беременности. В дополнение к этому, уже на этапе планирования беременности (за месяц до зачатия) и вплоть до истечения I триместра беременности необходимо к противоэпилептическому лечению добавить прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг в сутки, чтобы минимизировать риск развития дефектов нервной трубки. Рекомендуется проведение пренатальной диагностики

Старая редакция	Новая редакция
	(ультразвуковое исследование и определение содержания альфа-фетопротеина в плазме крови матери) для раннего выявления дефектов развития плода. Применение вальпроевой кислоты во время беременности может вызывать геморрагический синдром у новорожденных, причиной которого, по-видимому, является гипофибриногенемия. Сообщалось о случаях афибриногенемии с летальным исходом. Возможно, что гипофибриногенемия сопровождается еще и дефицитом факторов свертывания. Однако следует делать различие между этим симптомокомплексом и дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания, вызванным индуктором микросомальных ферментов печени, например, таким как фенобарбитал. Именно по этой причине у новорожденных необходимо обязательно проводить определение числа тромбоцитов, содержания фибриногена и факторов свертывания крови. Симптомов «отмены» вальпроевой кислоты у новорожденных не наблюдалось. Вальпроевая кислота выделяется с грудным молоком. Имеются сообщения, что концентрация вальпроевой кислоты в грудном молоке составляла 1-10% концентрации в плазме крови матери. В период грудного вскармливания применение препарата Конвульсофин® возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для младенца.

Старая редакция	Новая редакция
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-	**Способ применения и дозы** Внутрь, во время еды или сразу после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Суточную дозу применяют в 2-4 приема. Дозы и длительность применения препарата Конвульсофин определяет лечащий врач индивидуально для каждого пациента. Лечение начинают с минимальной дозы, постепенно увеличивая ее до достижения клинического эффекта. При монотерапии начальная доза препарата Конвульсофин® составляет 5-10 мг/кг/сут. Через каждые 4-7 дней дозу увеличивают примерно на 5 мг/кг/сут. Средняя суточная доза *у взрослых и пожилых пациентов* достигает 20 мг/кг/сут, *у детей 14-18 лет* - 25 мг/кг/сут, *у детей 6-14 лет* - 30 мг/кг/сут 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 осуществлялось постепенно. Обычно руководствуются следующей ориентировочной схемой применения препарата: <table><tr><td>Возраст</td><td>Масса тела (кг)</td><td>Средняя суточная доза (мг/сут)</td><td>Количество таблеток</td></tr><tr><td>Взрослые</td><td>не менее 60</td><td>1200-2100</td><td>4-7</td></tr><tr><td>Дети 14-18 лет</td><td>40-60</td><td>600-1500</td><td>2-5</td></tr><tr><td>Дети 6-14 лет</td><td>25-40</td><td>600 -1200</td><td>2-4</td></tr></table> При применении с другими ПЭП или замене

Старая редакция	Новая редакция
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.	другого ПЭП на препарат Конвульсофин® дозу ранее принимаемого ПЭП, в особенности фенобарбитала, немедленно понижают. Полный переход на монотерапию препаратом Конвульсофин® осуществляют медленно, постепенно понижая дозу ранее принимаемого ПЭП. *У пациентов с почечной недостаточностью* следует учитывать возможность повышения концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови и в соответствии с этим необходимо снижение дозы препарата. Дозу и продолжительность применения препарата Конвульсофин® должен определять врач индивидуально для каждого пациента.
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,	**Побочное действие** Побочные эффекты классифицированы в соответствии со следующей частотой: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%. *Со стороны крови и лимфатической системы:* часто - тромбоцитопения, лейкопения; очень редко - угнетение функции костного мозга, изолированная аплазия клеток красного кровяного ростка, лейкопения, нейтропения, панцитопения, анемия,

Старая редакция	Новая редакция
нистагм, мелькание "мушек" перед глазами, нарушение слуха. *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, гастралгия, анорексия или повышение аппетита, диарея, гепатит; редко - запоры, панкреатит, вплоть до летального исхода (в первые 6 месяцев лечения, чаще на 2-12 нед). *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, **гипонатриемия**, незначительное повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое). *Со стороны эндокринной системы:* дисменорея, вторичная аменорея, увеличение молочных желез, галакторея. *Прочие:* периферические отеки, алопеция.	гипофибриногенемия. *Со стороны иммунной системы:* редко - васкулит, системная красная волчанка. *Со стороны нервной системы:* часто - сонливость, легкий постуральный тремор, парестезии; нечасто - головные боли, атаксия, мышечный спазм, возбудимость, гиперактивность, агрессивность, депрессия, чувство усталости, спутанность сознания, особенно в начале лечения, ступор (частично связанный с учащением эпилептических приступов), летаргия, галлюцинации; редко - хроническая энцефалопатия, сопровождающаяся неврологическими симптомами и нарушением высших функций коры головного мозга, дизартрия, атимия, мышечная гипотония, нарушение движений (хореические дискинезии) (при приеме высоких доз и при КПЭТ); очень редко - паркинсонизм, экстрапирамидные симптомы; единичные случаи - деменция с церебральной атрофией, обратимые после отмены препарата; заторможенность, когнитивные расстройства, диффузные изменения электроэнцефалограммы (при длительной КПЭТ). *Со стороны органа зрения:* неизвестная частота - диплопия, нистагм, мелькание «мушек» перед глазами. *Со стороны органа слуха:* нечасто - шум в ушах; редко - обратимая или необратимая глухота. *Со стороны обмена веществ и питания:* часто - увеличение или снижение массы тела,

Старая редакция	Новая редакция
	повышение аппетита, анорексия. *Со стороны пищеварительной системы:* часто - диарея, тошнота, боль в эпигастрии, рвота (проходящие без отмены препарата в течение нескольких дней); нечасто - гиперсаливация; очень редко - панкреатит, в том числе с летальным исходом, дозонезависимое тяжелое нарушение функции печени, в том числе с летальным исходом. *Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - энурез (у детей); редко - обратимый синдром Фанкони (метаболический ацидоз, фосфатурия, аминоацидурия, глюкозурия). *Со стороны половой системы:* редко - аменорея, поликистоз яичников; неизвестная частота - дисменорея, мужское бесплодие. *Со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - кровоизлияния; очень редко - эритема; единичные сообщения - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла. *Аллергические реакции:* неизвестная частота - сыпь, сопровождающаяся эозинофилией, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация. *Лабораторные показатели:* очень часто - изолированная или умеренная гипераммониемия без изменения показателей функции печени, не требующая прекращения лечения; часто - транзиторное повышение активности "печеночных" аминотрансфераз; нечасто - ферментопатия неясного генеза, обратимая после отмены препарата, содержащего вальпроевую кислоту;

Старая редакция	Новая редакция
	гипераммониемия при одновременном применении с фенобарбиталом и другими ПЭП; снижение содержания фибриногена или фактора свертывания VIII, агрегации тромбоцитов, удлинение времени кровотечения; редко - повышение содержания тестостерона в плазме крови, гипонатриемия; очень редко - гиперкреатининемия, гиперглицинемия, гипербилирубинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы (дозозависимое). *Прочие:* часто - выпадение волос; нечасто - периферические отеки; очень редко - выраженная слабость, носовое кровотечение.
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),	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** При одновременном применении вальпроевой кислоты с другими ПЭП возможно их взаимодействие, поэтому необходимо контролировать концентрацию препаратов в плазме крови. *Влияние других препаратов на концентрацию вальпроевой кислоты* При одновременном применении с ПЭП - индукторами микросомальных ферментов печени, в том числе с фенобарбиталом, фенитоином, примидоном, карбамазепином снижается концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови за счет усиления печеночного метаболизма и снижается ее противоэпилептическое действие. При одновременном применении с фелбаматом снижается клиренс вальпроевой кислоты на 22-50%. В зависимости от

Старая редакция	Новая редакция
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	применяемой дозы фелбамата происходит линейное увеличение концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови на 18%. Препараты зверобоя продырявленного снижают концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови. Мефлохин усиливает метаболизм вальпроевой кислоты и оказывает спазмогенное действие, что может стать причиной эпилептического приступа. Антибиотики-карбапенемы снижают концентрацию вальпроевой кислоты на 60-100% в течение 2 дней одновременного применения, что может стать причиной возникновения эпилептического припадка. В результате быстрого и значительного падения концентрации вальпроевой кислоты в плазме трудно осуществить мониторинг данного взаимодействия (контроль концентрации и коррекция дозы вальпроевой кислоты). Следует рассмотреть вопрос о применении других антибиотиков. Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови увеличивается при одновременном применении с циметидином, эритромицином и флуокситином. В тоже время зарегистрированы случаи снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови при применении с флуокситином. При одновременном применении с рифампицином может снижаться концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови, что может привести к потере

Старая редакция	Новая редакция
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.	клинической эффективности вальпроевой кислоты. При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами может увеличиться риск развития геморрагических реакций. Необходимо проводить контроль протромбинового индекса. При одновременном применении с препаратами, имеющими высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота) возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты (уменьшается связь вальпроевой кислоты с белками плазмы) и возможно усиление эффектов вальпроевой кислоты. *Влияние вальпроевой кислоты на другие лекарственные препараты* Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, в том числе нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов и бензодиазепинов, поэтому при одновременном применении рекомендуется контролировать клиническое состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию дозы. Вальпроевая кислота не влияет на концентрацию лития в плазме крови. Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию фенобарбитала в плазме крови, следствием чего может быть развитие выраженной заторможенности у пациентов, особенно у детей. Необходимо снижать дозу фенобарбитала и примидона (примидон

Старая редакция	Новая редакция
	частично метаболизируется до фенобарбитала) во время применения вальпроевой кислоты и осуществлять контроль состояния пациентов в течение первых 15 дней КПЭТ. Дополнение вальпроевой кислоты к терапии фенитоином или увеличение дозы вальпроевой кислоты при одновременном применении с фенитоином может привести к увеличению концентрации свободного фенитоина (активная часть), без увеличения концентрации общего фенитоина в плазме крови, что в свою очередь может повысить риск возникновения нежелательных эффектов, особенно у пациентов с поражением головного мозга. Вальпроевая кислота может потенцировать токсическое действие карбамазепина. Необходимо тщательно подбирать дозу при применении этой комбинации лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота вытесняет диазепам из связывания с белками плазмы крови и подавляет его метаболизм. У здоровых добровольцев вальпроевая кислота вдвое увеличивала фракцию диазепама, не связанную с белками плазмы, что сопровождалось значительным увеличением кажущегося объема распределения и клиренса диазепама (20 и 25% соответственно). При этом период полувыведения диазепама оставался без изменений. При одновременном применении с лоразепамом у здоровых добровольцев

Старая редакция	Новая редакция
	снижался клиренс лоразепама до 40%. При КПЭТ с клоназепамом и фенитоином увеличивался клиренс фенитоина у детей. При одновременном применении вальпроевой кислоты и ламотриджина повышается риск развития тяжелых кожных реакций. Вальпроевая кислота ингибирует метаболизм ламотриджина, поэтому необходима коррекция дозы ламотриджина. Вальпроевая кислота может снижать клиренс фелбамата на 16% и повышать его концентрацию в плазме крови примерно на 50%. Вальпроевая кислота влияет на метаболизм и связь с белками плазмы крови таких препаратов, как кодеин. Вальпроевая кислота повышает концентрацию зивудина в плазме крови, что усиливает проявление его токсичности. При одновременном применении с нимодипином повышается концентрация нимодипина в плазме крови и усиливается его гипотензивный эффект (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой). *Другие взаимодействия* Вальпроевая кислота не вызывает индукции микросомальных ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов. При одновременном применении с другими гепатотоксичными препаратами и этанолом вальпроевая кислота может усилить токсическое воздействие на печень.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания При приеме противоэпилептических препаратов по различным показаниям сообщалось о случаях появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также выявил умеренно повышенный риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм развития этого эффекта не известен, и имеющиеся данные не позволяют исключить повышение риска его появления при приеме Конвульсофина. Следует проверять пациентов на наличие признаков появления суицидальных мыслей или суицидального поведения. В случае необходимости назначается соответствующее лечение. Пациентов и людей, осуществляющих уход за пациентами, следует предупредить о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения. 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	**Особые указания** Перед началом и во время терапии препаратом Конвульсофин®, особенно в течение первых 6 мес. лечения, особенно пациентов группы риска, рекомендуется тщательное клиническое и лабораторное исследование, в том числе функции печени, поджелудочной железы, свертывающей системы крови, показателей обмена веществ (исследование гемограммы, в том числе определение числа тромбоцитов; концентрации билирубина, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, липазы, альфа-амилазы в плазме крови, гликемии, концентрации общего белка в плазме крови, показателя Квика, частичного тромбопластинового времени, фибриногена, фактора VIII, других факторов свертывания). В течение первых 6 месяцев лечения пациент, близкие к пациенту люди и лечащий врач должны регулярно контактировать для того, чтобы предупредить возможность развития нежелательных эффектов. Следует предупредить близких к пациенту людей о возможности возникновения нарушений функции печени и привлечь их к наблюдению за состоянием пациента. Группу повышенного риска развития тяжелого гепатита, в том числе летальным исходом составляют младенцы и дети до 3 лет с тяжелой эпилепсией, особенно эпилепсией, связанной с повреждением головного мозга,

Старая редакция	Новая редакция
(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	задержкой умственного развития и/или врожденными метаболическими или дегенеративными заболеваниями. В возрасте старше 3 лет частота таких осложнений значительно уменьшается и постепенно снижается. В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдали в течение первых 6 месяцев лечения, обычно между 2 и 12 неделями, и чаще всего при КПЭТ. Особое значение для раннего выявления заболевания печени имеют, во-первых, клиническое проявление неспецифических симптомов (выраженная астения, непереносимость обычной пищи, непереносимость вальпроевой кислоты, анорексия, чувство усталости, сонливость, рвота и боль в животе, кровоизлияния, носовое кровотечение, отек век и нижних конечностей, возникающие еще до изменения лабораторных показателей), во-вторых, рецидивы или учащение и/или изменение степени тяжести эпилептических припадков на фоне противоэпилептической терапии. Рекомендуется поставить в известность пациента, если это ребенок, то его родителей, что при появлении таких симптомов следует немедленно обратиться к врачу. При выявлении аномально низкого содержания протромбина, значительного понижения содержания фибриногена и факторов свертывания крови, повышения концентрации билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз лечение

Старая редакция	Новая редакция
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.	вальпроевой кислотой должно быть немедленно приостановлено. Следует помнить, что лечение препаратом Конвульсофин®, как и другими ПЭП, может сопровождаться небольшим транзиторным повышением активности «печеночных» аминотрансфераз, особенно в начале лечения, при отсутствии каких-либо клинических симптомов. В этом случае рекомендуется провести полное лабораторное обследование, включая определение протромбинового индекса, и провести коррекцию дозы препарата. В случае, если пациент с поражением печени принимает салицилаты, следует прекратить их прием, т.к. метаболизм салицилатов проходит по тому же пути, что и метаболизм вальпроевой кислоты. Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита при применении вальпроевой кислоты. С возрастом степень риска развития панкреатита снижается. Панкреатит в сочетании с печеночной недостаточностью повышает риск летального исхода. При возникновении сильной боли в животе, тошноте, рвоте и/или анорексии необходимо немедленно обследовать пациента. В случае подтверждения диагноза панкреатита, в частности при повышении активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, применение препарата Конвульсофин® необходимо прекратить и начать соответствующее лечение.

Старая редакция	Новая редакция
	При применении у женщин репродуктивного возраста необходимо перед применением препарата Конвульсофин® убедиться, что пациентка не беременна, и рекомендовать ей для использования эффективный метод контрацепции. У детей следует применять лекарственные формы вальпроевой кислоты, позволяющие осуществлять дозирование препарата. При лечении пациентов с почечной недостаточностью и гипопротеинемией повышается концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходима коррекция дозы препарата Конвульсофин®. При приеме ПЭП по различным показаниям сообщалось о случаях появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП также выявил умеренно повышенный риск появления суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм развития этого эффекта не известен и имеющиеся данные не позволяют исключить риск его появления при приеме препарата Конвульсофин®. Следует проверять пациентов на наличие признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения. В случае необходимости проводится соответствующее лечение. Пациентов и людей, осуществляющих уход за пациентами, следует предупредить о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении

Старая редакция	Новая редакция
	признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения. Препараты, содержащие вальпроевую кислоту, в редких случаях могут вызывать реакцию иммунной системы организма. Тем не менее, у пациентов с системной красной волчанкой применение препарата Конвульсофин® возможно только в том случае, если ожидаемая польза применения превышает возможный риск. Не рекомендуется применение препарата Конвульсофин® у пациентов с дефицитом ферментов орнитинового цикла мочевины. Сообщалось о случаях развития энцефалопатии на фоне гипераммониемии с летальным исходом. В случае возникновения симптомов апатии, сонливости, рвоты, артериальной гипотензии и увеличения количества противоэпилептических припадков, следует провести определение концентрации аммония и вальпроевой кислоты в плазме крови и при необходимости уменьшить дозу препарата. При подозрении на уже существующие ферментные нарушения цикла мочевины, концентрацию аммиака в сыворотке крови следует определить до начала применения препарата Конвульсофин®. Следует учитывать, что начало лечения препаратом Конвульсофин® может сопровождаться транзиторными симптомами тошноты, рвоты, анорексии, которые исчезают при уменьшении дозы препарата. Перед хирургическим вмешательством

Старая редакция	Новая редакция
	необходимо провести исследование свертывающей системы крови. При возникновении на фоне лечения симптоматики "острого" живота до начала хирургического вмешательства рекомендуется определить активность амилазы в крови для исключения острого панкреатита. Пациенты с угнетением функции костного мозга должны находиться под контролем врача. Перед приемом препарата Конвульсофин® необходимо предупредить пациента о возможном увеличении или уменьшении массы тела во время лечения и необходимости следить за этим показателем, в том числе соблюдать диету. Несмотря на то, что нет достоверных данных о возникновении рецидива эпилептических припадков после внезапной отмены препарата Конвульсофин®, отмену необходимо проводить постепенно и только под контролем врача. Пациентов, которые получают другие противоэпилептические средства, следует переводить на прием препарата Конвульсофин® 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.

Старая редакция	Новая редакция
	При одновременном применении препаратов-антагонистов витамина А рекомендуют контролировать изменения показателя Квика. Необходимо предупредить пациентов, чтобы они не употребляли кислых напитков и охлажденных пищевых продуктов одновременно с применением препарата Конвульсофин®. Не допускается прием напитков, содержащих этанол. Во время лечения пациентов с сахарным диабетом следует помнить о возможном искажении результатов анализов мочи (кетоновые тела в моче). Диспепсические расстройства развиваются реже на фоне приема спазмолитиков и обволакивающих средств. ***Влияние на способность к вождению и управлению механизмами*** В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Производитель АВД.фарма ГмбХ и Ко. КГ Вазаштрассе 50, 01445 Радебойль, Германия **Произведено** Менарини - Фон Хейден ГмбХ Лейпцигер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия	**Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:** Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль **Производитель** Менарини - Фон Хейден ГмбХ, Лейпцигер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия или

Старая редакция	Новая редакция
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	Клоке Фарма-Сервис ГмбХ, Штрассбургер штрассе 77, 77767 Аппенвейер, Германия **Адрес для приема претензий:** 119049, Москва, ул. Шаболовка 10, корп.1, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

Специалист по регистрации «Тева» «Teva» LLC Е. А. Алексеенко