

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Конвулекс, 100 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вальпроевая кислота.

Каждая ампула (5 мл) содержит 500,0 мг вальпроата натрия (эквивалент вальпроевой кислоты 433,9 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксид, натрия гидрофосфата додекагидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно невозможно.

Взрослые пациенты - в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэpileптическими средствами:

- Лечение генерализованных эpileптических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- Лечение синдрома Леннокса-Гасто;
- Лечение парциальных эpileптических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

У детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэpileптическими средствами:

- Лечение генерализованных эpileптических приступов: клонических, тонических, тонико-клонических, абсансов, миоклонических, атонических;
- Лечение синдрома Леннокса-Гасто;

- Лечение парциальных эпилептических приступов: парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее;
- Профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Суточную дозу следует подбирать и индивидуально корректировать с учетом возраста, массы тела и индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте. Целью, также особенно во время беременности, должен быть оптимальный контроль эпилептических приступов при использовании минимальной дозы препарата.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено, оптимальную дозу следует подбирать, главным образом, на основе клинического эффекта. Определение концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови может рассматриваться в качестве дополнения к клиническому наблюдению. Определение концентраций вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40 - 100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

Простая замещающая терапия (например, перед хирургическим вмешательством)

Через 4 - 6 часов после последней пероральной дозы проводится внутривенное введение препарата, разведенного раствором натрия хлорида для инъекций (0,9 %):

- или в виде непрерывной инфузии ранее применявшейся дозы в течение суток;
- или в виде 4-х инфузий, продолжительность по 1 ч (в этом случае с каждой инфузией вводится $\frac{1}{4}$ ранее применявшейся суточной дозы).

Обычная средняя доза составляет 20-30 мг/кг/сутки.

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови

Внутривенное болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 минут; затем введение продолжают в виде постоянной внутривенной инфузии со скоростью 1 мг/кг/час, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата Конвулекс может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учетом клинического состояния пациента.

Особые группы пациентов

Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины

Предупреждение для пациенток женского пола

В случае наступления беременности препараты вальпроевой кислоты могут причинить серьезный вред будущему ребенку. Всегда применяйте эффективные способы контрацепции во время лечения.

Если Вы планируете беременность или забеременели, немедленно сообщите об этом своему лечащему врачу.

Лечение препаратом Конвулекс следует начинать под наблюдением специалиста, имеющего опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств. Лечение следует начинать только в том случае, если другие виды лечения неэффективны или не переносятся (см. разделы 4.4, 4.6), а при регулярном пересмотре лечения следует тщательно повторно оценивать отношение польза/риск. Предпочтительным является применение препарата Конвулекс в монотерапии и в наименьших эффективных дозах и, если возможно, в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением. Во время беременности суточная доза должна делиться, как минимум, на 2 разовые дозы.

Пациенты пожилого возраста

Хотя у пациентов пожилого возраста имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость, и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

Пациенты с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией

У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и, при необходимости, уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом, на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови, вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Способ применения

Препарат Конвулекс вводят внутривенно.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к вальпроевой кислоте и ее солям или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острый и хронический гепатит.
- Тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников.
- Тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента.
- Тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы.
- Печеночная порфирия.
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения.
- Пациенты с установленными нарушениями карбамидного цикла (цикла мочевины) (см. раздел 4.4).
- Установленные митохондриальные заболевания, вызванные мутациями ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG), например, синдром Альперса-Хуттенлохера, и подозрение на заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, у детей младше двухлетнего возраста (см. раздел 4.4).
- Комбинация с мефлохином.
- Комбинация с препаратами Зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5).
- Период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.6, 4.4).
- Период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств.
- Женщины с сохраненным детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- У детей до 3-х летнего возраста из-за повышенного риска поражения печени (см. раздел 4.4 подраздел «Особые указания»);
- При одновременном приеме нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- При почечной недостаточности (требуется коррекция доз);
- При заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- При беременности (см. разделы 4.6, 4.2 и 4.4 подраздел «Особые указания»);

- При угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- При врожденных ферментопатиях;
- При гипопротеинемии;
- При одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- При одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- При одновременном приеме фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, оланзапина, пропофола, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина, руфинамида (особенно у детей), ингибиторов протеаз (лопинавира, ритонавира), колестирамина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или на уровне связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих лекарственных препаратов и/или вальпроевой кислоты, подробнее см. раздел 4.5);
- При одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- При одновременном применении топирамата или ацетазоламида (риск развития энцефалопатии);
- У пациентов с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II (более высокий риск развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты);
- Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами.

Особые указания

Перед началом применения препарата и периодически в течение первых 6-ти месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противосудорожных препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может

потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости, и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или перед хирургическим вмешательством, при спонтанном возникновении подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести определение времени кровотечения, количества форменных элементов в периферической крови, включая тромбоциты.

Следует соблюдать осторожность в случае удлинения тромбопластинового времени, сопровождающегося отклонениями от нормы других результатов лабораторных обследований, таких как снижение содержания фибриногена, снижение содержания факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина или повышения уровня активности «печеночных» ферментов.

Тяжелое поражение печени

Предрасполагающие факторы

Описаны отдельные случаи развития тяжелых поражений печени, иногда с летальным исходом. Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, принимающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов; дети младше трехлетнего возраста с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (так как салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

После 3-х лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев такое поражение печени возникало в течение первых 6-ти месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Подозрение на поражение печени

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности, следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска (см. выше):

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются многократной рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата пациентами детского возраста) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. Пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Выявление

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно определение протромбинового индекса. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности «печеночных» трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени (см. выше), требует прекращения применения препарата. С целью предосторожности в случае, если пациенты принимали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен.

Панкреатит

Имеются зарегистрированные редкие случаи тяжелых форм панкреатита у детей и взрослых, которые развивались независимо от возраста и продолжительности лечения.

Наблюдались несколько случаев геморрагического панкреатита с быстрым прогрессированием заболевания от первых симптомов до смертельного исхода.

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита; с увеличением возраста ребенка этот риск уменьшается. Факторами риска развития панкреатита могут быть тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения развития панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено, и должно быть начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и попыток у пациентов, принимающих противозепитические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ

рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал увеличение риска суицидальных мыслей и попыток на 0,19 % у всех пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (в том числе, увеличение этого риска на 0,24 % у пациентов, принимавших противоэпилептические препараты по поводу эпилепсии), по сравнению с их частотой у пациентов, принимавших плацебо. Механизм этого эффекта неизвестен.

Поэтому пациентов, принимающих препарат следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей и попыток, а, в случае их возникновения, необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Карбапенемы

Одновременное применение карбапенемов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Пациенты с установленными митохондриальными заболеваниями или подозрением на них

Вальпроевая кислота может инициировать или утяжелять проявления имеющихся у пациента митохондриальных заболеваний, вызываемых мутациями митохондриальной ДНК, а также ядерного гена, кодирующего митохондриальный фермент γ -полимеразу (POLG). В частности, у пациентов с врожденными нейрометаболическими синдромами, вызываемыми мутациями гена, кодирующего γ -полимеразу (POLG); например, у пациентов с синдромом Альперса-Хуттенлохера, с применением вальпроевой кислоты ассоциировалась более высокая частота развития острой печеночной недостаточности и связанных с поражением печени смертельных исходов. Заболевания, обусловленные дефектами γ -полимеразы, могут быть заподозрены у пациентов с семейным анамнезом таких заболеваний или симптомами, подозрительными на их наличие, включая необъяснимую энцефалопатию, рефрактерную эпилепсию (фокальную, миоклоническую), эпилептический статус, задержку психического и физического развития, психомоторную регрессию, аксональную сенсомоторную нейропатию, миопатию, мозжечковую атаксию, офтальмоплегию или осложненную мигрень со зрительной (затылочной) аурой и другие. В соответствии с современной клинической практикой для диагностики таких заболеваний следует повести тестирование на мутации гена γ -полимеразы (POLG) (см. раздел 4.3).

Парадоксальное увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического статуса) или появление новых видов судорог

Как и при применении других противоэпилептических препаратов, при приеме вальпроевой кислоты у некоторых пациентов наблюдалось, вместо улучшения, обратимое увеличение частоты и тяжести судорожных приступов (включая развитие эпилептического

статуса) или появление новых видов судорог. В случае усиления судорог пациентам следует немедленно проконсультироваться с лечащим врачом (см. раздел 4.8).

Дети и подростки женского пола, женщины с детородным потенциалом и беременные женщины

Программа Предотвращения беременности

Вальпроевая кислота обладает высоким тератогенным эффектом, применение вальпроевой кислоты приводит к высокому риску врожденных пороков развития и нарушения развития ЦНС у плода.

Применение вальпроевой кислоты противопоказано:

- в период беременности при эпилепсии, за исключением случаев отсутствия альтернативных методов лечения (см. разделы 4.3, 4.6);
- в период беременности при лечении и профилактике биполярных аффективных расстройств;
- у женщин с детородным потенциалом, если не выполнены все условия Программы предотвращения беременности (см. разделы 4.3, 4.6).

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- провести индивидуальную оценку обстоятельств назначения препарата в каждом отдельном случае, обсудить возможные методы терапии и убедиться, что пациентка понимает потенциальные риски и необходимость предпринимаемых мер по их минимизации;
- убедиться в том, что пациентка обладает детородным потенциалом;
- убедиться, что пациентка понимает природу и величину рисков применения вальпроевой кислоты во время беременности, в частности, рисков тератогенного воздействия, а также рисков нарушений психического и физического развития ребенка;
- убедиться, что пациентка понимает необходимость проводить тест на беременность перед началом и в процессе лечения;
- разъяснить необходимые методы контрацепции, убедиться, что пациентка использует надежные методы контрацепции непрерывно в ходе лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость регулярно обращаться к специалисту в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств (не реже 1 раза в год) для повторного анализа назначенной терапии;
- убедиться, что пациентка осознает необходимость обратиться к лечащему врачу в случае, если она планирует беременность, чтобы своевременно оценить возможность

переключиться на альтернативную терапию перед прекращением применения контрацепции;

- сообщить о необходимости незамедлительной консультации со своим лечащим врачом при подозрении на беременность;
- убедиться, что пациентка получила все необходимые разъяснения о рисках и необходимых мерах предосторожности.

Указанная выше информация также релевантна в отношении женщин, которые в настоящий момент не имеют сексуальной активности, за исключением случаев, когда лечащий врач убедился в отсутствии детородного потенциала.

Пациенты детского возраста женского пола

При назначении препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, необходимо:

- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола/их законные представители понимают необходимость проконсультироваться с лечащим врачом при наступлении менархе;
- убедиться, что пациенты детского возраста женского пола, у которых наступил период менархе, или их законные представители получили подробную информацию о рисках врожденных пороков развития и нарушений развития ЦНС у плода.

Лечащий врач должен ежегодно проводить повторную оценку назначенной терапии препаратами вальпроевой кислоты и оценивать возможность назначения альтернативной терапии. В случае, если препараты, содержащие вальпроевую кислоту, являются терапией выбора, необходимо убедиться в применении надежных методов контрацепции и соблюдении условий Программы Предотвращения беременности. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток на альтернативные методы лечения.

Тест на беременность

Перед началом лечения препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, необходимо исключить беременность. Терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, не может быть назначена женщинам с детородным потенциалом в отсутствие подтвержденного работником здравоохранения отрицательного результата теста на беременность (анализ крови на беременность), чтобы исключить назначение препарата во время беременности.

Методы контрацепции

Пациенты женского пола с детородным потенциалом, которым была назначена терапия препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, должны соблюдать надежные методы контрацепции непрерывно на протяжении всего периода лечения. Пациентам женского

пола с детородным потенциалом необходимо предоставить развернутую информацию о методах предотвращения беременности, такие пациенты также могут обратиться за консультацией к лечащему врачу в случае неиспользования надежного метода контрацепции.

Необходимо использовать, по крайней мере, один надежный метод контрацепции (предпочтительно одновременно с такими методами, как внутриматочная система или имплантат) или два дополняющих друг друга метода контрацепции, включая барьерные методы. При назначении пациентке метода контрацепции необходимо применить индивидуальный подход и обсудить с пациенткой все возможные варианты контрацепции, чтобы убедиться в том, что пациентка придерживается и соблюдает схему приема. В случае аменореи пациентку также необходимо предупредить об использовании эффективных методов контрацепции.

Ежегодный анализ назначенной терапии

Не реже одного раза в год лечащий врач должен проводить оценку, являются ли препараты, содержащие вальпроевую кислоту, терапией выбора. Необходимо обсудить риски, связанные с терапией, при назначении препарата и в ходе каждого ежегодного анализа назначенной терапии, а также убедиться, что пациентка понимает все риски.

Планирование беременности

Если пациентка планирует беременность, специалист в области лечения эпилепсии и биполярных аффективных расстройств должен провести оценку терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии. Необходимо сделать все возможное, чтобы переключить пациентку с терапии препаратами, содержащими вальпроевую кислоту, перед зачатием и до момента прекращения применения контрацепции (см. раздел 4.6). В случае отсутствия альтернативной терапии пациентке необходимо разъяснить все риски, связанные с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, для будущего ребенка, чтобы помочь принять информированное решение о планировании семьи.

Что делать в случае наступления беременности?

В случае наступления беременности пациентке необходимо незамедлительно обратиться к своему лечащему врачу, чтобы провести оценку терапии и рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Врач должен убедиться, что:

- пациентки понимают все описанные выше риски;
- пациентки получили рекомендации не прекращать терапию вальпроевой кислотой и незамедлительно обратиться к лечащему врачу при планировании беременности.

Одновременное применение с эстроген-содержащими препаратами

Вальпроевая кислота не уменьшает терапевтическую эффективность гормональных контрацептивов.

Однако препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов.

Применение вальпроевой кислоты у мужчин с репродуктивным потенциалом

Данные проведенных ретроспективных обсервационных исследований в 2-х странах указывают на бóльший риск развития нарушений нервно-психического развития у детей, отцы которых получали терапию вальпроевой кислотой во время зачатия, по сравнению с мужчинами, получавшими лечение ламотриджином или леветирацетамом.

Данные из третьей страны в настоящее время находятся на этапе анализа. Необходимы дальнейшие исследования этого потенциального риска.

В качестве меры предосторожности врач, назначающий вальпроаты, должен проинформировать пациентов мужского пола об этом потенциальном риске, а также обсудить потребность в эффективных методах контрацепции и возможности альтернативных методов лечения.

Дети

У детей младше 3-х лет, в случае необходимости применения препарата, рекомендуется его применение в монотерапии и в рекомендуемой для детей лекарственной форме. При этом перед началом лечения следует взвешивать соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3-х лет следует избегать одновременного применения вальпроевой кислоты и салицилатов в связи с риском токсического воздействия на печень.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Ферментная недостаточность карбамидного цикла (цикла мочевины)

При подозрении на ферментную недостаточность карбамидного цикла применение вальпроевой кислоты противопоказано. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой (см. раздел 4.3). У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности, определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи (см. раздел 4.3).

Пациенты с системной красной волчанкой

Несмотря на то, что в процессе лечения препаратом нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сопоставлять с потенциальным риском при применении препарата у пациентов с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном диетические, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, так как вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)

В исследованиях *in vitro* было установлено, что вальпроевая кислота стимулирует репликацию ВИЧ в определенных экспериментальных условиях. Клиническое значение этого факта неизвестно. Кроме этого, не установлено значение этих данных, полученных в исследованиях *in vitro*, для пациентов, получающих максимальную супрессивную противоретровирусную терапию. Однако эти данные следует учитывать при интерпретации результатов постоянного мониторинга вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вальпроевую кислоту.

Пациенты с имеющейся недостаточностью карнитин пальмитоилтрансферазы (КПТ) типа II

Пациенты с имеющейся недостаточностью КПТ типа II должны быть предупреждены о более высоком риске развития рабдомиолиза при приеме вальпроевой кислоты (см. раздел 4.8).

Тиреоидные гормоны

В зависимости от ее концентрации в плазме крови, вальпроевая кислота может вытеснять тиреоидные гормоны из мест связывания с белками плазмы крови и усиливать их метаболизм, что может привести к неверной постановке диагноза – гипотиреоз.

Поражение костного мозга

Пациенты с наличием в анамнезе поражения костного мозга должны тщательно мониторироваться.

Прочие меры предосторожности

Если наблюдаются побочные эффекты, выраженность которых не зависит от дозы препарата, применение препарата Конвулекс, раствор для внутривенного введения, следует прекратить.

Если пациент одновременно получает лечение антагонистами витамина К, рекомендуется частое мониторирование протромбинового индекса.

Натрий

В 5 мл лекарственного препарата содержится 81,5 мг натрия, что эквивалентно 4,1 % рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия. Максимальная суточная доза лекарственного препарата эквивалентна 20,4 % рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия.

Содержание натрия в препарате Конвулекс считается высоким. Это следует принимать во внимание, в особенности, у пациентов, находящихся на низкосолевой диете.

Этанол

Во время лечения вальпроевой кислотой не рекомендуется употребление этанола.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных лекарственных средств, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины;

поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии, с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности, к развитию тяжелых кожных реакций, включая

токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16 %.

Оланзапин

Вальпроевая кислота может снижать плазменные концентрации оланзапина.

Руфинамид

Вальпроевая кислота может приводить к повышению плазменной концентрации руфинамида. Это увеличение зависит от концентрации вальпроевой кислоты в крови. Следует соблюдать осторожность, в особенности у детей, так как этот эффект более выражен в этой популяции.

Пропофол

Вальпроевая кислота может приводить к увеличению плазменных концентраций пропофола. Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола при его одновременном применении с вальпроевой кислотой.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с тем, что одновременное применение нимодипина с вальпроевой кислотой может увеличивать плазменные концентрации нимодипина на 50 % (за счет ингибирования метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Темозоломид

Одновременное применение темозоломида с вальпроевой кислотой приводит к слабо выраженному, но статистически значимому, снижению клиренса темозоломида.

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Концентрация метаболитов вальпроевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена в случае ее одновременного применения с фенитоином или фенобарбиталом. Поэтому

пациенты, получающие лечение этими двумя препаратами, должны тщательно мониторироваться на предмет признаков и симптомов гипераммониемии, так как некоторые метаболиты вальпроевой кислоты могут ингибировать ферменты карбамидного цикла (цикла мочевины).

Фелбамат

При одновременном применении фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50 % и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Необходим контроль плазменных концентраций вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при одновременном применении возможно развитие эпилептического приступа.

Препараты Зверобоя продырявленного

При одновременном применении с вальпроевой кислоты возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота)

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты (варфарин и другие производные кумарина)

При одновременном применении с вальпроевой кислоты требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами: за два дня одновременной терапии наблюдалось 60-100 % снижение концентрации вальпроевой кислоты в крови, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты, в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения

карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы вальпроевой кислоты.

Ингибиторы протеаз

Ингибиторы протеаз, такие как лопинавир, ритонавир, снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты при одновременном применении.

Колестирамин

Колестирамин может приводить к снижению плазменных концентраций вальпроевой кислоты при одновременном применении.

Эстроген-содержащие препараты

Препараты, содержащие эстроген, включая эстроген-содержащие гормональные контрацептивы, могут увеличить клиренс вальпроевой кислоты, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации и, как следствие, уменьшению ее эффективности. Необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих лекарственных препаратов. Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени, и, вследствие этого, вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестогенных препаратов у женщин, применяющих гормональные методы контрацепции.

Метамизол

При одновременном применении метамизол может снижать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови, что может привести к потенциальному снижению клинической эффективности вальпроевой кислоты. Врачу следует контролировать клиническую эффективность (контроль эпилептических приступов или настроения пациента) и при необходимости рассмотреть возможность мониторинга концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Другие взаимодействия

Топирамат или ацетазоламид

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата или ацетазоламида ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, принимающие эти препараты одновременно с вальпроевой кислотой, должны находиться под тщательным

медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Кветиапин

Одновременное применение вальпроевой кислоты и кветиапина может повышать риск развития нейтропении/лейкопении.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные препараты

При их одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Тератогенность, врождённые пороки и нарушения нервно-психического развития у детей, рождённых от матерей, получавших лечение вальпроевой кислотой

Беременность

Риск, связанный с развитием эпилептических приступов во время беременности

Во время беременности генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, эпилептический статус с развитием гипоксии могут представлять особый риск, как для матери, так и для плода, в связи с возможностью летального исхода.

Риск, связанный с применением препарата Конвулекс во время беременности

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности, проведенные на грызунах и кроликах, продемонстрировали наличие тератогенного действия у вальпроевой кислоты.

Врожденные пороки развития

Имеющиеся клинические данные продемонстрировали большую частоту возникновения малых и тяжелых пороков развития, в частности, врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и сердечно-сосудистой системы, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других противоэпилептических препаратов. Так риск возникновения врожденных пороков развития у детей, родившихся у матерей с эпилепсией, получавших монотерапию

вальпроевой кислотой во время беременности, был приблизительно в 1,5, 2,3, 2,3 и 3,7 раза выше, по сравнению с монотерапией фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом и ламотриджином, соответственно.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота возникновения врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями с эпилепсией, которые получали во время беременности монотерапию вальпроевой кислотой, составляла 10,73 % (95 % доверительный интервал 8,16 — 13,29). Этот риск является большим, чем риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития в общей популяции, составлявший 2-3 %. Данный риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным.

Нарушения психического и физического развития

Показано, что внутриутробное воздействие вальпроевой кислоты может оказать нежелательные эффекты на психическое и физическое развитие детей, подвергшихся такому воздействию. По-видимому, этот риск является дозозависимым, но пороговую дозу, ниже которой не существует такого риска, установить не представляется возможным. Точный гестационный период для риска развития этих эффектов не установлен, и риск не исключен на протяжении всей беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, показали, что до 30-40 % таких детей имели задержки раннего развития (такие как задержка овладения навыками ходьбы и задержка речевого развития), а также более низкие интеллектуальные способности, плохие речевые навыки (собственная речь и понимание речи) и проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (индекс IQ), определенный у детей в возрасте 6 лет с анамнезом внутриутробного воздействия вальпроевой кислоты, был в среднем на 7-10 пунктов ниже, чем у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию других противоэпилептических препаратов. Хотя нельзя исключить роль других факторов, способных нежелательно повлиять на интеллектуальное развитие детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, очевидно, что у таких детей риск интеллектуальных нарушений может быть независимым от индекса IQ матери.

Данные по долгосрочным исходам являются ограниченными.

Имеются данные, свидетельствующие в пользу того, что дети, подвергавшиеся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты, имеют повышенный риск развития спектра аутистических расстройств (приблизительно трех-пятикратное увеличение риска), включая детский аутизм. Ограниченные данные свидетельствуют в пользу того, что у детей,

подвергавшихся внутриутробно воздействию вальпроевой кислоты, имеется большая вероятность развития синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ). Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но, по имеющимся данным, комбинированная противосудорожная терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (то есть, риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сутки (однако меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, препарат Конвулекс не должен применяться при беременности и у женщин с детородным потенциалом без крайней необходимости, то есть, его применение возможно в ситуациях, когда другие противосудорожные препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Конвулекс или возможности отказа от его применения должен решаться до начала применения препарата или пересматриваться в случае, если женщина, принимающая препарат Конвулекс, планирует беременность.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Конвулекс.

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о рисках и пользе от применения вальпроевой кислоты во время беременности.

Если женщина с эпилепсией планирует беременность, или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска. Если после переоценки соотношения пользы и риска лечение препаратом Конвулекс все-таки должно быть продолжено во время беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. При беременности более предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения, чем других лекарственных форм.

Дополнительно, по возможности еще до наступления беременности, следует начать прием фолиевой кислоты (в дозе 5 мг в сутки), так как фолиевая кислота может уменьшать риск возникновения пороков развития нервной трубки. Однако имеющиеся в настоящее время

данные не подтверждают ее профилактического действия в отношении врожденных пороков развития, возникающих под воздействием вальпроевой кислоты.

Следует проводить постоянную (в том числе, и в третьем триместре беременности) специальную пренатальную диагностику для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода, включающую подробное ультразвуковое исследование.

Риск для новорожденных

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности. Этот геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания других факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии, которая могла приводить к смертельному исходу. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенobarбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, чьи матери получали лечение препаратами вальпроевой кислоты во время беременности, следует обязательно проводить коагуляционные тесты (определять количество тромбоцитов в периферической крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму).

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время третьего триместра беременности.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту во время беременности.

У новорожденных, чьи матери принимали вальпроевую кислоту в последнем триместре беременности, может возникать синдром отмены (в частности появление ажитации, раздражительности, гиперрефлексии, дрожания, гиперкинезии, нарушений мышечного тонуса, тремора, судорог и затруднений при вскармливании).

Фертильность

В связи с возможностью развития дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови возможно снижение фертильности у женщин (см. раздел 4.8). У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность (см. раздел 4.8). Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.

Лактация

Экскреция вальпроевой кислоты в грудное молоко низкая, ее концентрация в молоке составляет 1-10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Имеются ограниченные клинические данные по применению вальпроевой кислоты при грудном вскармливании, в связи с чем применение препарата в этот период не рекомендуется.

Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, можно рассмотреть вопрос о грудном вскармливании при монотерапии препаратом Конвулекс, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении препарата наблюдается развитие сонливости, поэтому следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами. Особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата с бензодиазепинами (см. раздел 4.5).

4.8 Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)				Миелодиспластический синдром
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия, тромбоцитопения	Панцитопения*, лейкопения**, нейтропения	Нарушения костномозгового кроветворения (включая истинную эритроцитарную аплазию, агранулоцитоз, макроцитарную анемию,

				макроцитоз), снижение содержания факторов свертывания крови**, отклонение от нормы показателей свертываемости крови ** (таких как увеличение протромбинового времени, увеличение МНО (международного нормализованн ого отношения))
Нарушения со стороны эндокринной системы			Синдром неадекватной секреции антидиурети- ческого гормона (СНС АДГ), гиперандроген- ия (гирсутизм, вирилизм, акне, алопеция по мужскому типу и/или повышенная концентрация андрогенов в крови)	Гипотиреоз, повышение концентрации тестостерона в крови
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипонатрие- мия, анорексия**, повышенный аппетит**, увеличение массы тела**		Гипераммоние- мия**, ожирение
Нарушения психики		Раздражитель- ность*, галлюцина- ции*, спутанность сознания*, агрессив- ность*, ажитация*, нарушение		Поведенческие расстройства*, психомоторная гиперактивность* , нарушение способности к обучению*, депрессия (при монотерапии

		внимания*: депрессия (при комбинировании и вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами).		вальпроевой кислотой)
Нарушения со стороны нервной системы	Тремор**	Экстрапиримидные расстройства, ступор**, сомноленция**, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (при внутривенном введении это состояние может возникать в течение нескольких минут и проходить спонтанно в течение нескольких минут).	Кома**, спастичность, атаксия, энцефалопатия, летаргия**, обратимый паркинсонизм, парестезия, усугубление судорог или появление новых видов (см. раздел 4.4)	Хроническая энцефалопатия**, обратимая деменция**, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга**, когнитивные расстройства, диплопия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Обратимая и необратимая глухота		
Нарушения со стороны сосудов		Кровоизлияния и кровотечения	Васкулит	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			Плевральный выпот	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, изменения десен (главным образом,	Повышение слюноотделения, панкреатит**	

		гиперплазия десен), стоматит, боли в эпигастрии**, диарея**		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушения функции печени: отклонение от нормы показателей функционального состояния печени, такие как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности «печеночных» трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом; необходим контроль пациента на предмет возможных нарушений функции печени (см. раздел 4.4)		

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Реакции	Ангioneвротич	Токсический
		гиперчувствительности, например, крапивница, зуд; транзиторное и/или дозозависимое выпадение волос (алопеция), нарушения со стороны ногтей и ногтевого ложа	еский отек, кожная сыпь, изменение структуры волос, изменение цвета волос, измененный рост волос	эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Уменьшение минеральной плотности костной ткани**, остеопения**, остеопороз и переломы**	Системная красная волчанка, рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Непроизвольное мочеиспускание	Почечная недостаточность	Энурез*, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони**
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Дисменорея	Аменорея	Мужское бесплодие, поликистоз яичников
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Гипотермия, нетяжелые периферические отеки	
Лабораторные и инструментальные данные				дефицит биотина/недостаточность биотинидазы

* эти нежелательные реакции наблюдались в основном у детей и подростков.

** см. описание отдельных нежелательных реакций.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Тромбоцитопения (особенно у детей), панцитопения или лейкопения, которые часто прекращаются даже при продолжении лечения, и которые полностью устраняются после отмены вальпроевой кислоты.

В отдельных случаях нарушение костномозгового кроветворения может приводить к лимфопении, нейтропении, панцитопении или анемии.

С неизвестной частотой применение препаратов вальпроевой кислоты может снижать содержание фибриногена и/или фактора свертывания крови VIII и ингибировать вторичную фазу агрегации тромбоцитов, что, соответственно, является причиной увеличенного времени кровотечения.

Сообщалось об отдельных случаях снижения содержания фибриногена, в основном без каких-либо клинических симптомов, и преимущественно встречающихся при применении высоких доз препарата.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Следует тщательно мониторировать увеличение массы тела, так как увеличение массы тела может определять риск развития синдрома поликистозных яичников. Также могут наблюдаться анорексия или повышение аппетита.

Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, без клинических проявлений, которые не требуют отмены лечения.

Гипераммониемия также может сопровождаться появлением неврологической симптоматики (см. раздел 4.4). В таких случаях рекомендуется проведение дополнительных обследований.

Нарушения психики

С неизвестной частотой может возникать депрессия.

Может наблюдаться повышенная внимательность. В основном этот эффект носит положительный характер, но в отдельных случаях могут возникать агрессивность, гиперактивность и поведенческие расстройства.

Нарушения со стороны нервной системы

Отмечались головные боли, сомноленция, сонливость, седация, тремор и парестезия, спастичность и атаксия, раздражительность, гиперактивность, галлюцинации и шум в ушах. Также наблюдалась спутанность сознания, иногда прогрессирующая в ступор и летаргию, вплоть до преходящей комы, которые могут быть отчасти связаны с учащением эпилептических приступов и могут приводить к энцефалопатии. В большинстве случаев эти симптомы были описаны на фоне резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты и на фоне комбинированной противосудорожной терапии (особенно в комбинации с

фенобарбиталом или топираматом) и обычно обратимы при снижении дозы или отмене терапии.

Сообщались отдельные случаи деменции, сочетающиеся с атрофией головного мозга, которые были обратимы при отмене препарата.

Возможно развитие энцефалопатии в течение короткого времени после применения лекарственных препаратов вальпроевой кислоты. Этот эффект обратим при отмене препарата; его патогенез не установлен. Совместно с этим эффектом сообщалось об увеличении концентрации ионов аммония в плазме и, при сопутствующем применении фенобарбитала, об увеличении концентрации фенобарбитала в плазме (см. раздел 4.5).

Во время длительной терапии в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами, в частности, с фенитоином, возможно развитие симптомов и признаков повреждения головного мозга (энцефалопатии): учащение эпилептических приступов, снижение работоспособности, ступор, миастения (мышечная слабость), двигательные нарушения (хореоформная дискинезия), серьезные общие изменения ЭЭГ.

Возможно развитие хронических энцефалопатий с неврологическими симптомами и нарушениями высших корковых функций, в особенности при применении высоких доз или политерапии. Патогенез этих эффектов не установлен.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Сообщались случаи шума в ушах и потери слуха (обратимой и необратимой), однако причинно-следственная связь не была установлена.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Может возникать боль в эпигастрии или диарея (особенно в начале лечения). Эти побочные действия обычно исчезают через несколько дней после отмены препарата.

Может возникать панкреатит (иногда с летальным исходом, см. раздел 4.4). Риск значительно повышен у детей, особенно в случае комбинированной терапии с применением других противоэпилептических препаратов (см. раздел 4.4).

Сообщалось о дозозависимом увеличении или уменьшении массы тела, повышенном аппетите или потере аппетита, извращении вкуса, повышении слюноотделения, диарее, рвоте, икоте.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Возникали дозозависимые тяжелые нарушения функции печени (иногда приводящие к летальному исходу). Риск развития поражения печени значительно повышен у детей, особенно если они получают комбинированную противоэпилептическую терапию (см. раздел 4.4).

Во время лечения необходим контроль пациентов особенно на предмет следующих симптомов, которые могут быть признаками поражения печени или поджелудочной железы: снижение противоэпилептического эффекта, характеризующееся рецидивом или увеличением частоты эпилептических приступов; персистирующие симптомы, такие как слабость, апатия, анорексия, летаргия, тошнота и многократная рвота или неуточненная боль в области живота, повышенное скопление жидкости в тканях во всем организме или в отдельных зонах, нарушение сознания с его спутанностью, двигательное беспокойство и двигательные нарушения.

Сообщалось об отдельных случаях повреждения поджелудочной железы, которому предшествовали симптомы, подобные указанным выше, и иногда приводящего к летальному исходу.

Младенцев и детей младшего возраста следует очень тщательно наблюдать на наличие этих симптомов. Если описанные симптомы постоянны или проявляются в тяжелой степени, детальное медицинское обследование стоит дополнить подходящими лабораторными исследованиями.

Редко отмечались случаи порфирии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Периферические отеки. Непреднамеренное внутриартериальное или перивенозное введение может привести к повреждению тканей.

В отдельных случаях применение лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, приводило к развитию кожных реакций (мультиформная эритема) и к изменению механизмов иммунной защиты (васкулит, красная волчанка). Сообщалось о развитии аллергических реакций. Кроме того, отмечались несколько исключительных случаев серьезных кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла). У некоторых пациентов часто отмечалось преходящее выпадение волос, однако этот эффект был дозозависимым. Возобновление роста обычно происходило в течение шести месяцев.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Сообщалось об уменьшении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, проходящих длительный курс лечения вальпроевой кислотой. Механизм влияния вальпроевой кислоты на метаболизм костной ткани не установлен.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Существуют отдельные публикации о случаях возникновения синдрома Фанкони (метаболический ацидоз, фосфатурия, аминоацидурия, глюкозурия), обратимого после

отмены терапии вальпроевой кислотой, но лежащие в его основе механизмы пока не установлены.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень редко возникала гинекомастия.

Врожденные, наследственные и генетические нарушения

Возможно возникновение врожденных пороков и нарушений развития (см. разделы 4.4 и 4.6).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Местные реакции в месте введения. Через несколько минут после введения препарата Конвулекс, раствор для внутривенного введения, может возникнуть тошнота и сонливость со спонтанным исчезновением в течение нескольких минут.

Воспаление в месте инъекции; неспецифическая боль.

Лабораторные и инструментальные данные

Могут возникать случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени, без клинических проявлений, которые не требуют отмены лечения.

Возможно снижение содержания факторов свертывания крови, отклонение от нормы показателей свертываемости крови (например, увеличение протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени или МНО [международного нормализованного отношения]).

Дети

Профиль безопасности вальпроата при применении у детей сопоставим с таковым у взрослых, но некоторые нежелательные реакции наблюдаются только у детей, либо степень их проявления более тяжелая в сравнении с популяцией взрослых пациентов. Существует повышенный риск развития тяжелого поражения печени у детей первого года жизни и младшего возраста (особенно младше 3-х лет). Дети младшего возраста также подвержены повышенному риску развития панкреатита. Эти риски снижаются с возрастом. Такие психические расстройства, как агрессия, ажитация, нарушение внимания, поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность и нарушение способности к обучению наблюдаются преимущественно у детей.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

4.9 Передозировка

Симптомы

Клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом, чрезмерным снижением артериального давления и сосудистым коллапсом/шоком.

Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. Присутствие натрия в составе препаратов вальпроевой кислоты при их передозировке может приводить к развитию гипернатриемии.

При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение

Неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей: промывание желудка, в случае приема внутрь раствора для внутривенного введения, если после этого прошло не более 10-12 часов. Для уменьшения всасывания вальпроевой кислоты может быть эффективным прием активированного угля, в том числе, его введение

через назогастральный зонд. Требуется наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы, поддержание эффективного диуреза, проведение симптоматической терапии. Необходимо контролировать функции печени и поджелудочной железы. При угнетении дыхания может потребоваться проведение искусственной вентиляции легких. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства; производные жирных кислот.

Код АТХ: N03AG01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Вальпроевая кислота обладает противосудорожным действием и эффективна при различных формах эпилепсии.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу существования двух механизмов противосудорожного действия препарата Конвулекс. Первый – это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая воздействует на ГАМК-ергическую систему, вызывая повышение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) и активируя ГАМК-ергическую передачу. Второй – по-видимому, является непрямым фармакологическим действием, связанным с остающимися в головном мозге метаболитами вальпроевой кислоты, либо с изменениями в нейротрансмиттерах или прямым воздействием на клеточные мембраны.

5.2 Фармакокинетические свойства

Биодоступность вальпроевой кислоты при внутривенном введении составляет 100%.

Абсорбция

Равновесные концентрации в сыворотке при внутривенном введении обычно достигаются в течение нескольких минут и могут поддерживаться с помощью инфузионного введения. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяется перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности

дозозависимых, так как при концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

При плазменной концентрации вальпроевой кислоты свыше 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приеме препарата равновесная концентрация в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Распределение

Объем распределения зависит от возраста и обычно составляет 0,13-0,23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста – 0,13-0,19 л/кг массы тела.

Связь с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокая (90-95%), дозозависимая и насыщаемая. Связывание с белками плазмы крови снижается при более высоких дозах. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связь с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8,5-20%.

При гипопроотеинемии общая концентрация вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками) фракции вальпроевой кислоты.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг.

Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10 % от соответствующей концентрации в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения равновесной концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10 % от ее концентрации в сыворотке крови.

Биотрансформация

Метаболизм осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега-1- окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450. В отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на скорость, как собственного метаболизма, так и на скорость метаболизма эстрогенов, прогестогенов и непрямых антикоагулянтов.

Элиминация

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления. Менее 5 % вальпроевой кислоты выводится почками в неизменном виде. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12,7 мл/мин.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12-17 ч.

При комбинировании с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

У новорожденных и младенцев до 18 месяцев $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 10-67 часов. Наибольшее значение $T_{1/2}$ наблюдается сразу после рождения. $T_{1/2}$ у детей старше 2-х месячного возраста приближается к таковому у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты до 30 часов.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (5-10 %). Согласно литературным данным у некоторых пациентов, принимающих эстроген-содержащие препараты, наблюдалось увеличение клиренса вальпроевой кислоты приблизительно на 20%, что может привести к уменьшению ее сывороточной концентрации (см. раздел 4.5).

Была отмечена межиндивидуальная вариабельность.

Недостаточно данных для установления достоверной взаимосвязи фармакокинетических и фармакодинамических параметров в связи с выявленным взаимодействием.

На основании опубликованных данных, у детей младше 10 лет значения системного клиренса вальпроевой кислоты зависят от возраста. У новорожденных и детей в возрасте до 2-х месяцев клиренс вальпроевой кислоты более низкий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей в возрасте 2-10 лет клиренс вальпроевой кислоты на 50 % больше, чем у взрослых пациентов. Значения клиренса вальпроевой кислоты у детей и подростков старше 10 лет аналогичны таковым у взрослых пациентов.

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении объема распределения вальпроевой кислоты в третьем триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой

кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид

Натрия гидрофосфата додекагидрат

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

При одновременном внутривенном введении других препаратов с препаратом Конвулекс, препарат следует вводить через отдельную линию, поскольку не исключена несовместимость.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержимое первичной упаковки

По 5 мл препарата в ампулу бесцветного стекла (тип I) с красной точкой разлома и кольцом оранжевого цвета в верхней части; по 5 ампул в прозрачный пластиковый поддон; по 1 поддону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

БАУШ ХЕЛС ИРЛАНДИЯ ЛИМИТЕД

3013 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия D24 PPT3

Тел.: 00353 1 466 1966

Электронная почта: quality.birl@bauschhealth.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Бауш РУМО»

115114, Россия, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3

Тел.: +7 (499) 759-40-00

Электронная почта: office.ru@bauschhealth.com

Республика Казахстан

ТОО «Бауш Фарма Казахстан»

Республика Казахстан, г. Алматы, А15Е3В3, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 7, кв. 333

Тел.: + 7 727 311 00 46

Электронная почта: office.kz@bauschhealth.com

8. НОМЕР(-А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Конвулекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.