ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОНВУЛЕКС

(CONVULEX)

Склад:

діюча речовина: valproic acid;

1 ампула (5 мл) містить натрію вальпроату 500 мг (еквівалентно вальпроєвої кислоти 433,9 мг); 1 мл розчину містить натрію вальпроату 100 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему. Препарат чинить протисудомну дію при різних типах епілепсії у людини.

Дані експериментальних та клінічних досліджень вальпроату вказують на існування двох механізмів протисудомної дії препарату.

Перший механізм – це прямий фармакологічний ефект, пов'язаний з концентрацією вальпроату у плазмі крові та головному мозку.

Другий механізм, очевидно, є непрямим. Він, найімовірніше, пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються у мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану. Найімовірнішою є гіпотеза про те, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат знижує тривалість проміжної фази сну та одночасно збільшує фазу повільно-хвильового сну.

Фармакокінетика.

Біодоступність вальпроату в крові при пероральному або внутрішньовенному застосуванні наближається до 100 %.

Поглинання, розподіл.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що вальпроат в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, яка швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у цереброспінальній рідині близька до концентрації його вільної фракції у плазмі крові.

Період напіввиведення становить від 15 до 17 годин.

Мінімальна концентрація препарату у плазмі крові, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, становить 40-50 мг/л. Ця концентрація може коливатися від 40 до 100 мг/л. Якщо необхідно досягти вищих концентрацій препарату у плазмі крові, то необхідно зважити очікувану користь та ризик появи небажаних явищ, зокрема дозозалежних. Однак, якщо концентрації у плазмі залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

Рівноважна концентрація у плазмі досягається через кілька хвилин.

Зв’язування вальпроату з білками плазми крові є досить значним, дозозалежним та насичуваним.

Біотрансформація, елімінація.

Препарат виводиться переважно з сечею після його метаболізму шляхом зв’язування з глюкуроновою кислотою та бета-окиснення.

Молекулу вальпроату можна діалізувати, однак під час гемодіалізу виводиться тільки вільна фракція вальпроату (приблизно 10 %).

Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, що входять до складу метаболічної системи цитохрому Р 450. На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропрогестагени та пероральні антикоагулянти.

Якщо вальпроєва кислота комбінується з іншими препаратами (примідон, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін), період напіввиведення знижується до 4-9 годин, залежно від ступеня індукції ферментів. Період напіввиведення у новонароджених та немовлят віком до

18 місяців складає від 10 до 67 годин. Найдовший період напіввиведення спостерігали у двомісячної новонародженої дитини, приблизно як у дорослих.

Період напіввиведення збільшується у пацієнтів із захворюваннями печінки. У випадку передозування період напіввиведення становив 30 годин.

Протягом III триместру вагітності час розподілення препарату збільшується, печінковий та нирковий кліренс також збільшується. Концентрація у плазмі крові може зменшитися, навіть якщо доза залишалась незмінною.

Діти.

Кліренс вальпроату у дітей та підлітків, починаючи з 10 років, подібний до кліренсу в дорослих. У дітей віком до 10 років системний кліренс вальпроату змінюється залежно від віку. У новонароджених і немовлят віком до 2 місяців кліренс вальпроату знижений порівняно з дорослими, найнижчий — одразу після народження.

За даними наукової літератури, період напіввиведення вальпроату у немовлят віком до двох місяців демонструє значні коливання в межах від 1 до 67 годин.

У дітей віком від 2 до 10 років кліренс вальпроату на 50 % вищий, ніж у дорослих.

Доклінічні дані з безпеки.

У дослідженнях токсичності при повторному введенні спостерігали дегенерацію/атрофію яєчок або аномалії сперматогенезу та зниження маси яєчок у дорослих щурів і собак після перорального прийому в дозах 1250 мг/кг/добу та 150 мг/кг/добу відповідно.

У молодих щурів зменшення маси яєчок виникало лише при дозах, що перевищували максимальну переносну дозу (від 240 мг/кг/добу внутрішньочеревно або внутрішньовенно), без пов’язаних гістопатологічних змін. При застосуванні переносних доз (до 90 мг/кг/добу) впливу на чоловічі репродуктивні органи не відзначено. Згідно з цими даними, вплив на яєчка молодих тварин не вважався більш вираженим, ніж у дорослих тварин. Результат чутливості яєчок до впливу вальпроатів для педіатричної популяції невідомий.

У дослідженні фертильності на щурах вальпроат у дозах до 350 мг/кг/добу не впливав на репродуктивну функцію самців. Однак чоловіче безпліддя було визначено як побічна реакція у людей (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Побічні реакції»).

Гостра токсичність.

Дослідження гострої токсичності вальпроату натрію у різних видів тварин показали значення LD50 від 750 до 950 мг / кг маси тіла після внутрішньовенного введення та від 1200 до 1600 мг / кг маси тіла після перорального прийому.

Ці дані свідчать про те, що гостра токсичність вальпроату натрію у мишей і щурів дещо більш виражена при внутрішньовенному (в/в) застосуванні, ніж при пероральному прийомі. В/в LD50 у мишей і щурів приблизно в 40 разів перевищує рекомендовану максимальну терапевтичну добову дозу для людей (40 мг / кг маси тіла для дорослих).

Хронічна токсичність.

4-тижневе дослідження токсичності з в/в введенням вальпроату натрію собакам не спричиняло токсичних змін при дозах 50 мг / кг маси тіла / добу (введених у 2 прийоми по 25 мг / кг маси тіла кожна).

У дослідженнях хронічної токсичності спостерігали атрофію яєчок, дегенерацію сечоводу та недостатній сперматогенез, а також зміни в легенях та передміхуровій залозі при дозах понад 250 мг/кг у щурів та понад 90 мг/кг у собак (пероральний прийом).

Мутагенний і онкогенний потенціал.

Тести на мутагенність у бактерій, а також у щурів і мишей були негативними.

Довгострокові випробування проводили на щурах і мишах. При застосуванні дуже високих доз у самців щурів спостерігалася підвищена частота виникнення підшкірних фібросарком.

Репродуктивна токсичність.

Встановлено причинно-наслідковий зв’язок між впливом вальпроєвої кислоти протягом першого та початку другого триместрів вагітності і підвищеним ризиком дефектів нервової трубки (наприклад, розщілина хребта, менінгомієлоцеле), інших дефектів середньої лінії, таких як гіпоспадія у дітей чоловічої статі, дефектів скелета та вад розвитку серця. Подібні вади розвитку також зустрічалися з порівнянною частотою при застосуванні інших протиепілептичних препаратів. Двостороння аплазія радіуса є рідкісним, але специфічним наслідком дії лікарських засобів, що містять вальпроєву кислоту. Застосування вальпроєвої кислоти під час вагітності також пов’язували зі збільшенням частоти таких аномалій, як лицьова дисморфія, іноді в поєднанні з розумовою відсталістю, а також аномалій пальців рук і ніг, зокрема нігтів на руках і ногах.

Місцева переносність.

Розчин вальпроату натрію для ін’єкцій показав відносно добру переносність після одноразового застосування у кроликів. Багаторазове застосування 50 мг / кг маси тіла двічі на добу в одну і ту саму вушну вену призводило до набряку, тромбозу та некрозу вени. Собаки переносили дозу 20 мг / кг маси тіла двічі на день протягом 5 днів без жодних клінічних ознак непереносності. У кроликів перивенозне введення разових доз призводило до еритеми, набряку та некрозу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для тимчасового лікування епілепсії у дорослих і дітей як заміна пероральної форми у разі тимчасової неможливості приймати лікарський засіб перорально.

Протипоказання.

Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарський засіб протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Відомості у сімейному анамнезі про порушення функції печінки, що призвели до смерті близьких родичів (рідні брат, сестра), які отримували вальпроєву кислоту.

Порушення циклу сечовини (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація з мефлохіном і препаратами звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімеразу гамма, наприклад пацієнтам із синдромом Альперса — Гуттенлохера, дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов’язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам із порушенням орнітинового циклу в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

З мефлохіном: ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та судомний ефект мефлохіну.

Може бути потрібне коригування дози Конвулексу.

З препаратами звіробою: ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

Комбінації, що не рекомендуються

З ламотриджином: підвищений ризик посилення токсичності ламотриджину, особливо виникнення серйозних реакцій з боку шкіри (синдром токсичного епідермального некролізу). Крім того, можливе підвищення концентрації ламотриджину в плазмі (його метаболізм у

печінці уповільнюється під дією вальпроату натрію).

Якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

З препаратами групи карбапенемів: повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів (паніпенем/меропенем/іміпенем и т.п.), що призводять до 60-100 % зниження рівнів вальпроєвої кислоти протягом двох днів, іноді пов'язаного з судомами. У зв'язку зі швидким зниженням рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, які застосовують вальпроєву кислоту (див. «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний моніторинг рівня вальпроєвої кислоти в крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

З азтреонамом: ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

З карбамазепіном: збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі крові та корекція їхнього дозування.

З фелбаматом. Збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі внаслідок зменшення на 22-50 % кліренсу вальпроєвої кислоти та ризик передозування.

Рекомендується клінічний контроль і контроль результатів лабораторних аналізів та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни. Крім того, вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на величину до 16 %.

З фенобарбіталом та як екстраполяція − з примідоном: збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з ознаками передозування внаслідок інгібування печінкового метаболізму, яке найбільш часто виникає у дітей. Крім того, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу.

Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу при появі будь-яких ознак седативного ефекту. Особливо ретельно слід контролювати концентрації обох протисудомних засобів у плазмі крові.

З фенітоїном та як екстраполяція − з фосфентоїном: зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну.

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

З холестираміном. Може знижувати абсорбцію препарату Конвулекс.

З рифампіцином: ризик виникнення судом внаслідок посилення печінкового метаболізму вальпроату під дією рифампіцину.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, проведення лабораторних досліджень та, можливо, корекція дози протисудомного засобу під час лікування рифампіцином та після його відміни.

З топіраматом: ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроєвої кислоти, при одночасному застосуванні з топіраматом.

Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у разі появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

Із зидовудином: ризик посилення побічних реакцій зидовудину, особливо з боку крові, внаслідок зменшення його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти.

Рекомендується регулярне клінічне спостереження та контроль результатів лабораторних аналізів. Протягом перших двох місяців одночасного застосування слід виконувати аналіз крові для виявлення анемії.

Комбінації, які слід брати до уваги

З німодипіном (перорально та як екстраполяція – парентерально): ризик посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроєвої кислоти).

Інші види взаємодії

Пероральні контрацептиви. Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

Нейролептики, інгібітори моноамінооксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни. Конвулекс може потенціювати ефекти інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, ІМАО, антидепресанти і бензодіазепіни. У зв’язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії.

Літій. Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці крові.

Дані клінічного дослідження показали, що додавання *оланзапіну* до терапії вальпроатом або літієм значно підвищує ризик виникнення побічних реакцій, пов’язаних з оланзапіном, а саме: нейтропенії, тремору, сухості у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розладів мовлення та сонливості.

Циметидин або еритроміцин. Одночасне застосування з *циметидином або еритроміцином* з високою ймовірністю буде призводити до збільшення сироваткових концентрацій вальпроєвої кислоти (через зниження печінкового метаболізму вальпроєвої кислоти).

Застосування препарату Конвулекс одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв’язування з білками плазми крові (такими як *ацетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

Конвулекс може збільшувати концентрацію вільної фракції *варфарину* через конкурування за місця зв’язування з альбуміном. Тому у пацієнтів, які отримують *антагоністи вітаміну К*, слід більш ретельно контролювати протромбіновий час.

Темозоломід. Одночасне застосування темозоломіду та вальпроату може спричинити невелике зниження кліренсу темозоломіду, але немає даних щодо клінічного значення цієї взаємодії.

Кветіапін. Одночасне застосування вальпроату і кветіапіну підвищує ризик розвитку нейтропенії/лейкопенії.

Оланзапін. Вальпроєва кислота може знижувати концентрації оланзапіну у плазмі крові.

Клозапін. Одночасне застосування вальпроату і клозапіну збільшує ризик нейтропенії та міокардиту, спричиненого клозапіном. Якщо одночасне застосування вальпроату з клозапіном є необхідним, потрібно проводити ретельний моніторинг щодо розвитку вказаних явищ.

Руфінамід. Вальпроєва кислота може зумовлювати підвищення концентрацій руфінаміду у плазмі крові. Це підвищення є залежним від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі застосування дітям, оскільки цей ефект більш виражений у цій популяції пацієнтів.

Діазепам. У здорових добровольців вальпроат витісняв діазепам із місць його зв’язування в плазмі та пригнічував його метаболізм. У разі супутньої терапії може збільшуватися концентрація незв’язаного діазепаму, а плазмовий кліренс та об’єм розподілу незв’язаної фракції діазепаму можуть знижуватися (на 25 та 20 % відповідно). Однак період напіввиведення залишається незмінним.

Лоразепам. У здорових людей при одночасному застосуванні вальпроату і лоразепаму спостерігалося зниження плазмового кліренсу лоразепаму до 40 %.

Пропофол. Можливе збільшення рівня пропофолу в крові. У разі одночасного застосування з вальпроатом слід розглянути доцільність зниження дози пропофолу.

Інгібітори протеаз. Одночасне застосування з інгібіторами протеаз, такими як *лопінавір та ритонавір*, збільшує концентрації вальпроату у плазмі крові.

Особливості застосування.

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжчих нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У разі застосування вальпроату це, насамперед, стосується внесення змін до схеми комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування.

В організмі людини діюча речовина препарату перетворюється на вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій же трансформації (наприклад дивальпроат, вальпромід), щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти.

Діти жіночої статі / підлітки жіночої статі / жінки репродуктивного віку / вагітні жінки.

ПРОГРАМА ЗАПОБІГАННЯ ВАГІТНОСТІ

Через високий тератогенний потенціал вальпроату діти, які зазнали впливу препарату внутрішньоутробно (*in utero*), мають високий ризик вроджених вад розвитку та неврологічних порушень (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Лікарський засіб Конвулекс протипоказано застосовувати в таких випадках:
Лікування епілепсії.
• Конвулекс протипоказаний вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
• Конвулекс протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

.

Умови Програми запобігання вагітності.
Лікар, який призначає цей лікарський засіб, має:
• у кожному разі оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння нею ризиків та заходів для мінімізації цих ризиків;
• оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток;
• впевнитись, що пацієнтка знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема усвідомлює значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату;
• впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування і якщо буде треба — протягом лікування;
• порадити пацієнтці застосовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних методів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» нижче) протягом усього курсу лікування вальпроатом;
• впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії;
• впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування до зачаття та до початку припинення використання методів контрацепції;
• впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності;
• видати інформаційний буклет для пацієнта;
• впевнитись, що пацієнтка усвідомила небезпеку та знає про необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (обговорити Форму щорічного інформування про ризики).
Ці умови також стосуються жінок, які наразі не є сексуально активними, за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, існують переконливі підстави стверджувати про відсутність ризику вагітності.
Провізор має впевнитися, що:
• при кожному відпуску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію;
• пацієнтці рекомендовано не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у випадку запланованої або підозрюваної вагітності.
Діти жіночої статі.
• Лікар, який призначає цей лікарський засіб, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дитини жіночої статі, яка приймає вальпроат, з'являться менструації.
• Лікар, який призначає цей лікарський засіб, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, в тому числі ступінь цих ризиків, для дітей, які зазнали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку (*in utero*).
• Якщо у пацієнтки вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно переоцінювати потребу у лікуванні вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови Програми запобігання вагітності. Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.
Тест на вагітність.
Перед початком терапії вальпроатом необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна починати жінкам репродуктивного віку, якщо не було отримано негативний результат тесту на вагітність з використанням плазми крові, схвалений медичним працівником, щоб виключити непередбачене застосування препарату під час вагітності.
Тест на вагітність слід повторювати регулярно протягом лікування.
Контрацепція.
Жінки репродуктивного віку, яким призначається вальпроат, повинні використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатом.
Цим пацієнткам необхідно надати вичерпну інформацію з питань запобігання вагітності та направити їх для консультації щодо контрацепції, якщо вони не використовують ефективні методи контрацепції.
Слід використовувати принаймні один ефективний метод контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, таку як внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповняльні методи контрацепції, один з яких має бути бар'єрним методом. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини із залученням пацієнтки до обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки відзначається аменорея, вона має виконувати усі рекомендації з ефективної контрацепції.
Продукти, що містять естроген.
Одночасне застосування лікарського засобу з продуктами, що містять естроген, зокрема з гормональними контрацептивами, що містять естроген, може призвести до зниження ефективності вальпроату (див. підрозділ «Естрогеновмісні препарати» нижче). Лікарі, які призначають ліки, повинні контролювати клінічну реакцію (контроль судом) на початку або при припиненні прийому препаратів, що містять естроген.
Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.
Щорічний перегляд лікування спеціалістом.
Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування і під час кожного щорічного перегляду лікування та впевнюватися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики має бути належним чином заповнена і підписана лікарем, який призначає препарат, і пацієнткою (або її законним представником).
Планування вагітності.
Щодо застосування при епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст з досвідом ведення пацієнтів з епілепсією повинен виконати переоцінку лікування вальпроатом та розглянути можливість застосування альтернативних засобів лікування. Потрібно вжити усіх можливих заходів, щоб перевести пацієнтку на прийнятні альтернативні засоби лікування до зачаття дитини та до припинення контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо таке переведення неможливе, жінка має отримати додаткові консультації стосовно ризиків, пов'язаних з вальпроатом, для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття свідомого рішення стосовно планування сім'ї.
Вагітність.
Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх статевих партнерів слід направити до спеціаліста з тератології для проведення оцінки та консультації щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Навчальні матеріали.
Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам з питань уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали, що містять застереження щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення розвитку нервової системи) вальпроату, інструкції щодо застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та детальну інформацію про вимоги Програми запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картка пацієнта мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат.
Необхідно використовувати та належним чином заповнювати і підписувати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом спеціалістом і жінкою, яка планує вагітність або є вагітною.
Лікування вальпроатом слід продовжувати лише після повторної оцінки користі і ризику для пацієнта фахівцем, який має досвід лікування епілепсії.

Застосування пацієнтам чоловічої статі. Ретроспективне обсерваційне дослідження свідчить про підвищений ризик розладів нервової системи (РНС) у дітей, народжених від чоловіків, які отримували вальпроат протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дітьми, народженими від чоловіків, які отримували ламотриджин або леветирацетам (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Задля перестороги лікарі, які призначають препарат, повинні поінформувати пацієнтів чоловічої статі про цей ризик (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») та обговорити необхідність ефективної контрацепції, зокрема для їхніх статевих партнерок, під час застосування вальпроату та протягом принаймні 3 місяців після припинення лікування. Пацієнти чоловічої статі не повинні бути донорами сперми під час лікування та принаймні 3 місяці після припинення лікування.

Пацієнти чоловічої статі, які лікуються вальпроатом, повинні регулярно проходити огляд у свого лікаря, щоб оцінити, чи залишається вальпроат найбільш прийнятним лікуванням для них. Якщо пацієнт чоловічої статі планує зачаття, слід розглянути та обговорити відповідні альтернативні варіанти лікування. У кожному конкретному випадку треба оцінювати індивідуальні обставини. Рекомендується отримати пораду від спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії.

Порушення функції печінки.

Існують поодинокі повідомлення про тяжкі, а іноді й летальні випадки ураження печінки.

Умови виникнення. Відзначено випадки тяжкого ураження печінки, яке інколи може призводити до летального наслідку.

Групу підвищеного ризику становлять немовлята та діти віком до 3 років із тяжкою епілепсією, особливо епілепсією, пов’язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою психічного розвитку та/або вродженим метаболічним чи дегенеративним захворюванням нервової системи. У дітей віком від 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ушкодження печінки спостерігалося протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2−12 тижнів, та найчастіше — при комплексній протиепілептичній терапії.

Ознаки, на які слід звернути увагу. Рання діагностика ґрунтується переважно на клінічних симптомах. Насамперед, слід брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати появі жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

– загальні неспецифічні симптоми, такі як загальна слабкість, відсутність апетиту, втомлюваність, сонливість, які зазвичай виникають раптово та іноді супроводжуються багаторазовим блюванням і болем у животі;

– рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання курсу лікування.

Рекомендується поінформувати пацієнта (а якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі таких клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження, необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби.

Виявлення. Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. Серед традиційних аналізів найважливішими є тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, особливо протромбіновий час. При виявленні занадто низького значення протромбінового часу, особливо якщо це супроводжується змінами інших лабораторних показників (значне зниження рівня фібриногену та факторів зсідання крові, підвищення рівня білірубіну та рівнів трансаміназ — див. розділ «Особливості застосування»), лікування вальпроатом слід припинити.

Слід припинити застосування похідних саліцилатів, якщо ці препарати призначені одночасно, оскільки вони використовують ті ж самі шляхи метаболізму.

Панкреатит.

Вкрай рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Панкреатит, який супроводжується негативними наслідками, найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію.

Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик летального наслідку значно зростає. У разі виникнення гострого болю в животі або симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, таких як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід розглянути діагноз панкреатиту (включаючи вимірювання рівня амілази крові). Пацієнтам з підвищеним рівнем ферментів підшлункової залози слід припинити терапію і вжити необхідних альтернативних терапевтичних заходів.

Діти до 3 років.

Дітям віком до 3 років лікарський засіб Конвулекс слід застосовувати лише як монотерапію. Перед призначенням терапії для пацієнтів цієї вікової групи потрібно зважити клінічні переваги і ризик ураження печінки або розвитку панкреатиту. Задля пересторо ги варто уникати одночасного застосування саліцилатів для лікування всіх пацієнтів через ризик розвитку гепатотоксичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Суїцидальні думки та поведінка.

Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за деякими показаннями. Метааналіз даних, отриманих в ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення протиепілептичних засобів, також показав невелике підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Причини цього підвищення ризику не з’ясовані, і доступні дані не дають підстав виключати підвищення цього ризику і при лікуванні вальпроатом. У зв’язку з цим потрібно ретельно контролювати стан пацієнта з метою виявлення будь-яких ознак суїцидальних думок і поведінки, а також призначити відповідне лікування. Пацієнтів (та осіб, які їх доглядають) слід попереджати, що при появі суїцидальних думок або поведінки слід звернутися по медичну допомогу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасне застосування цього лікарського засобу з ламотриджином та пенемами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не слід застосовувати препарат разом з саліцилатами у дітей до 16 років (див. довідкову інформацію аспірину/саліцилатів щодо синдрому Рея).

Запобіжні заходи при застосуванні. Лабораторне дослідження функції печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання») та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, як і при лікуванні іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів. У такому разі рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначити протромбіновий час) і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

Перед початком терапії, перед проведенням будь-якого хірургічного втручання, а також у разі появи гематом чи спонтанних кровотеч рекомендується виконати аналізи крові (загальний аналіз крові, в тому числі з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі та показників зсідання крові) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпроєвої кислоти у плазмі крові та відповідно зменшити дозу препарату. Оскільки іноді дуже складно інтерпретувати дані щодо концентрації препарату у плазмі крові, дозу необхідно коригувати залежно від отриманого клінічного ефекту.

Недостатність ферментів циклу сечовини.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою.

Пацієнти із системним червоним вовчаком.

Хоча при лікуванні вальпроатом порушення функції імунної системи спостерігалося вкрай рідко, слід ретельно зважити потенційну користь від застосування вальпроату та потенційний ризик при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

Ризик збільшення маси тіла.

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла, а також вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II.

Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) II типу слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Вплив на лабораторні та діагностичні тести. Оскільки вальпроат виводиться в основному нирками, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетонові тіла може дати хибно-позитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

Вальпроат натрію може стимулювати реплікацію ВІЛ у різних інфікованих клітинних лініях *in vitro*. Хоча клінічне значення цих даних поки що не встановлене, слід проявляти особливу обережність, призначаючи цей препарат пацієнтам, хворим на СНІД.

Аналіз крові.

Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі й коагулограма) до призначення препарату, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань і в разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»). Слід бути обережними, якщо суттєве подовження тромбопластинового часу (зменшення часу Квікса) пов’язано з іншими змінами лабораторних результатів, такими як зниження рівня фібриногену, зниження факторів згортання, підвищення білірубіну або підвищення рівня печінкових ферментів.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням.

Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гену, що кодує мітохондріальний фермент полімеразу γ (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та випадки смерті через порушення функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез’ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатіюя, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурою. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Тяжкі шкірні побічні реакції та ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, асоційовані з лікуванням вальпроатом, такі як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та ангіоневротичний набряк. Пацієнтів треба поінформувати про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів, і слід ретельно спостерігати за ними. У разі виникнення ознак тяжких шкірних побічних реакцій або ангіоневротичного набряку, потрібно невідкладно їх оцінити — лікування слід припинити, якщо діагноз підтверджується.

Алкоголь.

В період терапії лікарським засобом Конвулекс рекомендується уникати вживання алкоголю.

Натрій.

Конвулекс містить 81,5 мг натрію на 5 мл, що еквівалентно 4,1 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми натрію. Максимальна добова доза цього продукту еквівалентна 20,4 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми натрію.

Конвулекс вважається препаратом з високим вмістом натрію. Особливо це слід враховувати тим, хто дотримується дієти з низьким вмістом солі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лікування епілепсії • Вальпроат протипоказаний під час вагітності, за винятком випадків, коли немає відповідного альтернативного лікування. • Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, якщо не виконуються умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Тератогенність та вплив на розвиток.

Як монотерапія вальпроатом, так і політерапія, що містить вальпроат, асоційовані з негативними наслідками вагітності. Наявні дані свідчать про те, що протиепілептична політерапія, одним із препаратів якої є вальпроат, асоціюється з більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом.

Вроджені вади розвитку, спричинені внутрішньоутробним впливом вальпроату.

Дані, отримані при метааналізі, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 8,16–13,29). Такий ризик найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2−3 %. Цей ризик є дозозалежним, проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту рідкісних та частих вад розвитку. Найбільш часті вади розвитку включають дефекти розвитку нервової трубки, лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти кінцівок (в тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Внутрішньоутробна дія вальпроатів також може призвести до погіршення слуху чи глухоти через вади розвитку вуха та/або носа (вторинний ефект) і/або через безпосередній токсичний вплив на функцію слуху. Описано випадки як односторонньої, так і двосторонньої глухоти чи порушення слуху. Не у всіх випадках були відомі наслідки, але у більшості випадків з відомим наслідком одужання не наступило.

Внутрішньоутробний вплив вальпроатів може спричинити вади розвитку очей (зокрема колобоми, мікрофтальм), про які повідомлялося в поєднанні з іншими вродженими вадами розвитку. Ці вади розвитку очей можуть вплинути на зір.

Порушення розвитку, спричинені внутрішньоутробним впливом вальпроату.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Точний період вагітності, під час якого існує ризик даних ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду

вагітності не може бути виключена.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30−40 % випадків відзначались затримки їхнього розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навики (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7−10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів. Хоча роль інших факторів не може бути виключена, є доказові дані про те, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією.

Деякі дані свідчать, що у дітей, які у період внутрішньоутробного розвитку зазнали впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинутись симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

Якщо жінка планує вагітність.

При епілепсії, якщо жінка планує завагітніти, спеціалісту з досвідом ведення пацієнта з епілепсією слід провести повторну оцінку лікування вальпроатом і розглянути альтернативні варіанти лікування. По можливості потрібно вжити всіх заходів, щоб замінити препарат жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед зачаттям дитини ще до припинення контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, жінка має отримати додаткові консультації стосовно ризику застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити її належною інформацією для прийняття свідомого рішення стосовно планування сім'ї.

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності знижує ризик виникнення дефектів нервової трубки, які можуть виникнути при будь-якій вагітності. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через дію вальпроату.

Вагітні жінки.

Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її слід негайно направити до спеціаліста для розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування.

Якщо на підставі ретельної оцінки ризиків і користі вирішено продовжувати лікування вальпроатом під час вагітності, потрібно дотримуватися нижчезазначених рекомендацій.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованою дією більш прийнятне у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Усіх вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх статевих партнерів слід направити до спеціаліста з тератології для проведення оцінки та консультації щодо лікування препаратом під час вагітності.

Необхідно проводити спеціалізований пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода чи інших вад розвитку.

Ризик у неонатальний період.

Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Цей геморагічний синдром пов’язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізняти цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. У зв’язку з цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові.

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.

Повідомлялося про випадки гіпотиреозу в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності.

У новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час останнього триместру вагітності, може розвинутися синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Годування груддю.

Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. У новонароджених/немовлят, чиї матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Конвулекс, слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

Чоловіки. Ризик розладів нервової системи у дітей, народжених від чоловіків, що отримували вальпроат протягом 3 місяців до зачаття. Ретроспективне обсерваційне дослідження в 3 скандинавських країнах виявило підвищений ризик розладів нервової системи (РНС) у дітей (від 0 до 11 років), народжених від чоловіків, які отримували вальпроат як монотерапію протягом 3 місяців до зачаття, порівняно з дітьми чоловіків, які отримували ламотриджин або леветирацетам як монотерапію: об’єднаний скоригований коефіцієнт ризику 1,50 (95 % ДІ: 1,09–2,07). Скоригований кумулятивний ризик РНС коливався від 4,0 % до 5,6 % у групі вальпроату проти 2,3–3,2 % у комбінованій групі ламотриджину/леветирацетаму. Дослідження було недостатньо великим, щоб досліджувати зв’язок із конкретними підтипами РНС, а

обмеження дослідження включали потенційну плутанину за показаннями та різну тривалість спостереження у групах. Середній час спостереження за дітьми в групі вальпроату становив від 5,0 до 9,2 року порівняно з 4,8 і 6,6 року для дітей у групі ламотриджину/леветирацетаму. Загалом можливий підвищений ризик РНС у дітей чоловіків, що отримували вальпроат протягом 3 місяців до зачаття, однак причинна роль вальпроату не підтверджена. Крім того, у дослідженні не оцінювався ризик РНС у дітей, народжених від чоловіків, які припинили прийом вальпроату більше ніж за 3 місяці до зачаття (тобто новий сперматогенез без впливу вальпроату).

Лікарі, які призначають препарат, повинні поінформувати пацієнтів чоловічої статі про цей ризик та обговорити необхідність ефективної контрацепції, у тому числі для їхніх статевих партнерок, під час застосування вальпроату та протягом принаймні 3 місяців після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Чоловіки не повинні бути донорами сперми під час лікування та принаймні 3 місяці після припинення лікування.

Пацієнти чоловічої статі, які лікуються вальпроатом, повинні регулярно проходити огляд у свого лікаря, щоб визначити, чи є вальпроат найбільш підходящим лікуванням для них. Для чоловіків, які планують зачаття, слід підібрати відповідні альтернативні варіанти лікування. У кожному конкретному випадку слід оцінювати індивідуальні обставини. Рекомендується отримати пораду від спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії.

Фертильність.

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону у. жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (див. розділ «Побічні реакції»). У випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція є оборотною та зникає після припинення лікування препаратом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів, які керують транспортними засобами та працюють з механізмами, слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або одночасного застосування інших медичних препаратів, які можуть посилювати сонливість.

Спосіб застосування та дози.

У разі неможливості прийому препарату перорально через 4−6 годин після останнього прийому таблетованої форми препарату рекомендоване внутрішньовенне введення натрію вальпроату, розведеного 0,9 % розчином натрію хлориду для ін’єкцій:

- або у вигляді безперервної інфузії добової дози препарату протягом 24 годин;

- або розділити добову дозу на 4 інфузії тривалістю 1 година кожна (доза зазвичай становить 20−30 мг/кг/добу).

При необхідності швидкого досягнення і підтримання ефективної концентрації у плазмі:

внутрішньовенна ін’єкція протягом 5 хв у дозі 15 мг/кг болюсно; потім – постійна інфузія зі швидкістю 1 мг/кг/год з поступовим коригуванням швидкості введення для забезпечення рівня вальпроату в крові приблизно 75 мг/л. Після чого швидкість введення змінюють залежно від клінічного перебігу.

Після закінчення інфузії відновлення лікування пероральною формою компенсує кількість виведеного засобу. При цьому або використовується призначене раніше дозування, або спочатку вводиться відкоригована доза.

Ввести препарат необхідно протягом 24 години після приготування розчину.

Слід використовувати такі розчини для приготування інфузійного розчину Конвулексу: ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин глюкози 5 %; розчин Рінгера лактатний.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки. Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії. Лікування цим препаратом слід призначати дітям жіночої статі й жінкам репродуктивного віку тільки тоді, коли інші види терапії є неефективними або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). В цьому разі вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. В окремих випадках, коли вальпроат є єдиним варіантом лікування під час вагітності для жінок з епілепсією, його призначають як монотерапію в найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у лікарській формі з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові. Якщо лікарська форма з непролонгованим вивільненням, добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам із нирковою недостатністю може бути потрібне зменшення дози або може бути потрібне збільшення дози пацієнтам на гемодіалізі. Вальпроат підлягає діалізу (див. розділ «Передозування»). Дозу слід змінювати відповідно до показників клінічного спостереження за пацієнтом (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти чоловічої статі. Рекомендується, щоб лікарський засіб Конвулекс призначав і контролював його застосування спеціаліст, який має досвід лікування епілепсії (див. розділи «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

Діти.

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

Перед початком терапії або хірургічного втручання, а також у разі появи спонтанних

гематом чи кровотеч рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів дітям віком до 16 років, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, блювання, випадки цитолізу), епізодами летаргії або коми в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у разі смерті немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натще та після прийому їжі.

Передозування.

При плазмових концентраціях, вищих у 5–6 разів від терапевтичного максимуму, можливе виникнення нудоти, блювання та запаморочення.

Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, що супроводжується гіпотонією м'язів, зниженням рефлексів, міозом, пригніченням активності дихальних центрів та явищами метаболічного ацидозу, міокардіальна депресія, що призводить до гіпотензії та циркуляторного колапсу/шоку.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описано декілька випадків передозування, які закінчилися смертю хворого.

Симптоми можуть варіювати; повідомлялося про початок епілептичних нападів при високих рівнях препарату в плазмі крові. Описано кілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку. Наявність вмісту натрію у складі вальпроату може призвести до гіпернатріємії при передозуванні.

Стаціонарні медичні заходи мають бути наступними: промивання шлунка може бути корисним протягом періоду до 10–12 годин після прийому препарату; необхідний контроль серцевої діяльності та дихальної функції.

В декількох окремих випадках успішно застосовувався налоксон. У разі масивного передозування успішно застосовувалися гемодіаліз та гемоперфузія.

Побічні реакції.

Побічні ефекти наведено за частотою розвитку: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000); дуже рідко (≥ 1/10 000), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Вроджені, родинні та генетичні розлади.

Вроджені вади розвитку та порушення розвитку (див. розділ «Особливості застосування» та

«Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися систематично, але не мали жодних клінічних наслідків.

Пацієнтам з безсимптомною тромбоцитопенією, якщо це можливо, враховуючи дані про рівень тромбоцитів у крові та контроль захворювання, зменшують дозу цього лікарського засобу, після чого тромбоцитопенія зазвичай зникає.

Нечасто: панцитопенія, лейкопенія.

Рідко: недостатність кісткового мозку, зокрема істинна еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

Повідомлялося про окремі випадки зниження рівня фібриногену або збільшення часу зсідання крові, особливо при застосуванні високих доз, але, як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат пригнічує другу фазу агрегації тромбоцитів.

Результати досліджень.

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбопластинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення [МНС]) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Рідко: дефіцит біотину/ дефіцит біотинідази.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади (іноді необоротні), ступор, сонливість, погіршення пам’яті, головний біль, ністагм, запаморочення (у разі внутрішньовенної ін’єкції запаморочення виникає через кілька хвилин після ін’єкції і, як правило, спонтанно минає ще через кілька хвилин).

Нечасто: кома, енцефалопатія, оборотний синдром паркінсонізму, атаксія, парестезія, посилення судом (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: диплопія, оборотна деменція, когнітивні розлади, хронічна енцефалопатія.

На тлі застосування вальпроату спостерігалися випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми/енцефалопатії. Вони були або ізольованими, або супроводжувалися рецидивом судом, з приводу яких проводилося лікування, і регресували після припинення застосування препарату або зниження його дози. Найчастіше такі ефекти виникають при комплексному лікуванні (особливо із застосуванням фенобарбіталу чи топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату натрію.

Може виникати підвищення настороженості; взагалі це є корисним ефектом, але

повідомлялося про випадки раптової агресії, гіперактивності та погіршення поведінки.

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: втрата слуху (оборотна чи необоротна).

Частота невідома: тинітус (шум/дзвін у вухах).

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасто: плевральний випіт (еозинофільний).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у шлунку, діарея), які зазвичай минають через декілька днів без відміни терапії препаратом.

Нечасто: випадки панкреатиту, які вимагали відміни препарату на ранніх етапах лікування і іноді закінчувалися летально (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, тубулоінтерстиціальний нефрит, оборотний синдром Фанконі, але патофізіологічний механізм до цього часу не з’ясований.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: гіперчутливість, транзиторне та/або дозозалежне випадіння волосся, ураження нігтів та нігтьового ложа.

Нечасто: висип, ангіоневротичний набряк, порушення росту волосся (такі як незвичайна текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона та поліморфна еритема, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS синдром) або синдром медикаментозної гіперчутливості.

Частота невідома: гіперпігментація.

Ендокринні порушення.

Нечасто: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогенна алопеція та/або збільшення рівня андрогена).

Рідко: гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: гіпонатріємія, збільшення маси тіла (слід ретельно контролювати, оскільки це є фактором синдрому полікістозних яєчників — див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: гіперамоніємія (див. розділ «Особливості застосування»), ожиріння. Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без якихось істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки. Якщо немає клінічних симптомів, припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами, потрібні додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи).

Рідко: мієлодисплатичний синдром.

Судинні порушення.

Часто: кровотеча (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Нечасто: васкуліт.

Загальні розлади та реакції в місці введення.

Нечасто: нетяжкі периферичні набряки, гіпотермія. Через декілька хвилин після ін’єкції може виникати відчуття нудоти або запаморочення, яке минає самостійно через декілька хвилин.

Ризик місцевого некрозу тканин у разі багатократних ін’єкцій.

Гепатобіліарні порушення.

Часто: ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»). Ризик розвитку ураження печінки значно підвищується у дітей, особливо якщо вони отримують багаторазове протиепілептичне лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початкових термінах лікування, які звичайно минають (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко: порфірія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: негативний вплив на сперматогенез (зокрема зниження рухомості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістоз яєчників, чоловіче безпліддя.

Дуже рідко повідомлялося про виникнення гінекомастії.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів, які отримували тривалу терапію вальпроатом. Механізм впливу вальпроату на обмін речовин у кістковій тканині не визначений.

Рідко: системний червоний вовчак, рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»)

Розлади з боку психіки.

Часто: сплутаність свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, порушення уваги*.

Рідко: анормальна поведінка*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

* Ці побічні реакції головним чином спостерігаються у дітей.

Педіатрична популяція.

Профіль безпеки вальпроату у педіатричної популяції можна порівняти з таким у дорослих, але деякі побічні реакції є більш серйозними або переважно спостерігаються у педіатричної популяції. Існує особливий ризик серйозного ураження печінки у немовлят та дітей раннього віку, особливо у віці до 3 років. Маленькі діти також піддаються особливому ризику розвитку панкреатиту. Ці ризики зменшуються зі збільшенням віку (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади, такі як агресія, збудження, порушення уваги, аномальна поведінка, психомоторна гіперактивність та розлад навчання, в основному спостерігаються у педіатричної популяції. Згідно з деякими постмаркетинговими даними, синдром Фанконі, енурез та гіперплазія ясен у дітей спостерігалися частіше, ніж у дорослих пацієнтів.

Термін придатності. 5 років.

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

Упаковка. По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Г.Л. Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Арнетгассе 3, А-1160 Відень, Австрія.